



**L'hormone anti-müllérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. Quelle valeur diagnostique ?
Évaluation du dosage de l'hormone anti-müllérienne à l'aide du kit Ultra-sensitive Ansh Labs assays dans le centre d'Aide Médicale à la Procréation du CHU de Nice**

Charlotte Paul

► **To cite this version:**

Charlotte Paul. L'hormone anti-müllérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. Quelle valeur diagnostique ? Évaluation du dosage de l'hormone anti-müllérienne à l'aide du kit Ultra-sensitive Ansh Labs assays dans le centre d'Aide Médicale à la Procréation du CHU de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01297126>

HAL Id: dumas-01297126

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01297126>

Submitted on 2 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

L'Hormone Anti-Müllérienne
dans le Syndrome des Ovaires Polykystiques :
Quelle valeur diagnostique ?

Évaluation du dosage de l'Hormone Anti-Müllérienne à l'aide du kit Ultra-Sensitive Ansh Labs assays dans le centre d'Aide Médicale à la Procréation du CHU de Nice.

Présentée et soutenue publiquement à

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

Le 23 Octobre 2015

Par

Charlotte PAUL

Née le 11 février 1987 à Nice

Pour l'obtention du titre de Docteur en Médecine

(Diplôme d'État)

Discipline : Gynécologie Médicale

Membres du jury :

Monsieur le Professeur André BONGAIN, Président du jury

Madame le Professeur Dominique CRENESSE, Assesseure

Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE, Assesseur

Madame le Docteur Imène FATFOUTA, directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury.

À monsieur le Professeur André Bongain,

Vous me faites l'honneur aujourd'hui de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Merci de m'avoir soutenue dans la réalisation de ce projet et durant ma formation au cours de ces quatre années d'internat. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

À madame le Professeur Dominique Crenesse,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'examiner ce travail et de siéger parmi les membres de ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt et la considération que vous avez portés à ce travail. Je vous adresse mes sincères remerciements ainsi que ma profonde gratitude.

À monsieur le Professeur Jérôme Delotte,

Ta présence à mon jury de thèse est un honneur pour moi. Ton humanité et ta disponibilité envers tes patientes sont exemplaires, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci !

À madame le Docteur Imène Fatfouta,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse en y apportant conseils et soutien. Je te suis reconnaissante pour la confiance que tu m'as témoignée et l'expérience dont tu m'as fait bénéficier. Tes conseils se sont avérés précieux. Merci de m'avoir guidée au cours de ce travail, mais également tout au long de mon parcours d'interne !

À mes aînés.

Merci à vous qui m'avez servi d'exemple tout au long de ma formation.

Au Professeur Patrick Fenichel,

Merci de m'avoir guidée au cours de cet internat et pour votre investissement dans ma formation professionnelle.

Madame le Docteur Patricia Ferrari,

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail de thèse. Je vous suis particulièrement reconnaissante pour votre confiance ainsi que ses précieux conseils ayant contribué à l'amélioration de ce manuscrit. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

À Madame le Docteur Sylvie Hieronimus,

Merci pour votre enseignement si riche au cours de mon passage dans votre unité. J'ai énormément appris à vos côtés et suis sortie grandie humainement et professionnellement de cette collaboration.

Au Professeur Jean-Louis Sadoul,

J'ai malheureusement eu peu l'occasion de pratiquer à vos côtés, néanmoins j'ai pu constater votre investissement auprès de vos patients et l'étendue de vos connaissances cliniques et scientifiques que vous avez su partager avec moi. Merci !

À Madame le Professeur Rachel Levy et Madame le Professeur Nathalie Chabbert-Buffet,
Merci pour la confiance que vous m'avez immédiatement témoignée et votre soutien dans ma formation. Je suis heureuse de poursuivre mon parcours professionnel à vos côtés.

Au service d'AMP de Nice, dans lequel j'ai fait un court passage, j'y ai cependant trouvé un accueil chaleureux et une superbe ambiance de travail ! Merci particulièrement à Véronique Isnard et Olivier Mialon, vous qui m'avez formé, lors de mon stage dans ce service.

À Magalie Hilmi, à tes côtés j'ai posé mes premiers spéculums. Merci pour ta patience, ton enseignement et ta gentillesse.

À Maxence Dorez, merci pour ta disponibilité précieuse lors de mes débuts trébuchants aux urgences gynécologiques et pour mon « initiation » à la gynécologie périnéale !

À Mélanie Frigenza et Delphine Quaranta à notre brève, mais agréable collaboration lors des consultations à quatre mains (voir à trois bureaux et 150 patientes/matinée...) !

À Tic et Tac qui se reconnaîtront, merci pour nos pauses relais H pleines de fous rires !

À tous les praticiens et chefs de clinique qui m'ont fait bénéficier de leurs enseignements : A Dr Olivier Gilly, Dr Nicolas Chevallier, Dr Trastour, Dr Galiba, Dr Azuar, Dr Follana, Dr Francois...

Aux équipes de soin de l'Archet, de Grasse, du CAL et du CECOS Tenon :

Vous m'avez accueillie au sein de vos unités tout au long de mon internat, je vous remercie de votre soutien, de jour comme de nuit.

Au secrétaire du service de gynécologie, merci pour les six mois passés à vos côtés et à nos moments passés dans votre « bulle »/bureau des internes qui ont souvent été une pause humoristique.

Aux secrétaires des patrons, qui ont toujours répondues présentes. Merci de votre efficacité et de votre gentillesse.

Aux infirmières de l'HDJ d'endocrinologie et aux sages-femmes de consultation, merci pour votre bonne humeur et votre disponibilité !

À l'équipe du CECOS, Vanina, Marie et à Isabelle Berthaut, merci pour six mois de formation et quelques situations cocasses....

À ma famille,

Vous qui n'avez pas choisi, mais subi d'être à mes côtés ! Votre soutien remonte bien avant mes débuts en médecine, merci de m'avoir accompagné au cours de mon parcours de vie et pour votre amour inconditionnel !

À maman, depuis toujours tu me guides et me soutiens ! Tu as toujours su mettre mes besoins avant les tiens et je ne te remercierai jamais assez pour avoir tant contribué à me construire humainement et professionnellement.

À papa, même si je continue toujours à te surprendre dans mes choix de vie ou professionnel je sais que tu me protèges et m'accompagnes constamment malgré l'éloignement géographique. Merci !

À mes frères, mon sang, mes amours. Grandir ensemble a été tellement enrichissant, je ne serai pas celle que je suis aujourd'hui sans vous deux !

Nicolas, même si ton parcours professionnel auprès des grands de ce monde (notamment du CAC 40) aurait pu nous éloigner, il n'en est rien. Je suis heureuse que tu aies su trouver ta voie sur le plan personnel et professionnel, tu sembles comblé et j'en suis ravie. Continue !

Victor, ma petite (pas si petit...) terreur ! Même si nous avons passé notre enfance à nous battre souvent comme chien et chat, nous nous sommes beaucoup rapprochés ces dernières années ! Je suis contente que tu sois enfin décidé pour ton avenir : tu seras un merveilleux « LIQUIDATOR » je n'en doute pas ! J'espère que tu continueras ton expérience sur Paris pour que je puisse te voir autant (si ton agenda mondain ou galant le permet...). Merci Jack !

À ma grand-mère catalane, qui a su garder un œil distant, mais bienveillant sur moi. Je sais que je ne suis pas assez présente dans ta vie et je m'en excuse. Merci d'être venue me soutenir et je sais combien tu dois être fière aujourd'hui pour moi et devant cette troisième génération de Mourot qui reçoit le Titre de Docteur en médecine.

À Claire, ce tourbillon de rire qui a rejoint la famille. Merci de rendre mon frère si heureux et de nous avoir remplis de bonheur en nous apportant deux bouts de chou merveilleux qui me rendent fière et gâteuse.

À Élixa et Anton (même si je ne suis pas certaine qu'il sache vraiment ce qui se passe). Quelle merveille que l'enfance : la sincérité d'Élixa et sa joie de vivre ainsi que son énergie sont rafraichissantes. J'ai hâte de les voir grandir et devenir à leur tour des adultes épanouis. Marraïne/tata compte bien continuer à vous apprendre tout ce que vos parents souhaitent vous cacher !

À mes tantes, oncles, cousins et cousines auprès de qui mes expériences d'enfant ont été si merveilleuses. Je suis ravie que nous continuions tous à apprécier nos trop rares moments de réunion familiale.

À ma marraine, que je vois rarement, mais qui continue à veiller sur moi !

À ma famille d'adoption, #c'est la pharmacie, c'est la famille !

Mes amis qui eux ont choisi d'entrer et de rester dans ma vie ! (comme quoi je ne dois pas être aussi terrible que certains veulent bien le faire croire...) Merci d'être là pour moi au quotidien et pour tous les moments passés ensemble : Crit, Montréal/USA, ski, Ciboure, Féria, apéros et RCP !!!

À Alex, Blondie, Tatiana, la cuillère, Chuck..., qui est à mes côtés depuis plus de 10 ans maintenant ! Merci pour cette amitié, il n'y a qu'avec toi que je peux danser en pleine gare ou en pleine rue en chantant à tue-tête « je mets le doigt devant, je mets le doigt derrière... ». Tu sais toujours rester POSITIVE et à mon écoute. Je suis très heureuse que tu me rejoignes à Paris !! Ne change pas et reste à mes côtés.

À Laurie, dix ans aussi de soirée, gala, ski, voyages, et danse... que d'expériences ! Tu as choisi de rejoindre ma famille en me confiant Marilou. Merci ! Tu sais combien ma famille compte pour moi et je pense qu'ainsi nous saurons continuer pour longtemps nos expériences communes !

À Marie, Beauté métisse au grand cœur et si sensible ! (Qui a dit « cucu » ?). Que de bonheur que tu sois rentrée dans ma vie avec toute ton énergie (sauf devant la télé !), tes conseils précieux et ta générosité. Même si notre amitié est récente, tu représentes beaucoup pour moi et je sais que malgré mon éloignement tu resteras une amie fidèle ma Néfertiti. Merci !

À Delphine, petit ange devenant démon dès que les accords de Jean-Luc se font entendre. Merci pour ces soirées années 80 endiablées et bien plus !

À Lionel, VIRGULE, Merci !

À Fred, merci pour ton amitié ! Tu sais te montrer disponible pour moi malgré un emploi du temps serré. Tu comprends et gères mes humeurs et tourments (pas si évident...) ! Merci

À Bruno, que de chemin parcouru depuis nos premières manips ! Je suis heureuse que tu sois toujours présent dans ma vie et je te remercie pour ton soutien au cours de ces dernières semaines et pour ton aide précieuse.

À Guillaume, devenu Nancéen ! Nous avons su garder contact et je pense que ton humour communicatif n'y est pas pour rien (Rabin volant en folie). Continue à venir me voir sur Paris ma guitoune !

À Cédric, devenu Nancéen ! (ça doit être contagieux...) Depuis nos années d'externat petit pignon est devenu grand ! J'espère que tu retrouveras le soleil même si je sais que Jellila est déjà celle qui illumine ta vie.

À Sophie, restée niçoise, merci pour ton humour qui a su remplir nos soirées et vacances de fou rire ! Tu vas continuer sur Nice, mais j'espère que nous resterons proches.

À ceux du lycée, heureuse que vous soyez toujours dans ma vie. Flavio égal à lui-même « humble et communicatif », tu sais toujours comment nous maintenir dans la réalité, car la médecine envahit tellement nos vies ! Merci pour cette bouffée d'air ! Guillaume et Marie plein de bonheur pour votre future vie commune si récemment débutée !

À Cyrichou, merci pour ta motivation constante (surtout quand il y a de la puff ou de la vague). Toujours partant pour une soirée, un ride, un selfie, un concert ou un voyage ! Tu as su adapter ta vie professionnelle à tes activités extra médicales multiples, je t'envie et t'admire pour cela !

À Alessandro, babi napolitain (made in Caserta® le centre du monde). Beaucoup de bons moments passés ensemble depuis ces deux années où nous nous sommes connus. Grazie mille ! Que ton avenir soit italien ou français, on continuera à se donner des nouvelles !

À Jean-Luc mon prolétaire préféré ! Merci pour tes blagues qui feraient rougir n'importe qu'elle bourgeoise de Saint Paul.

À Patrick, à p.. ! ! Merci pour tes BBQ du bonheur.

À Julie, nouvelle rencontre ! Merci pour ton accompagnement endiablé sur les pistes de danse.

À Olivier Marine et Gabriel ! Les Andréanis ont agrandi la famille Félicitation et bon courage !

À Morgane et Ludo, plein de nouveaux projets ! Bonne continuation et beaucoup de réussite.

À Jellila, Josi, Clément, Nico, Ted, Jo, Julie ...

À mes co-internes,

Merci d'avoir ponctué ces quatre années d'internat chacun(e) à votre façon.

À Karine, même si nous sommes rencontrées à l'archet, notre amitié a été immédiate. J'espère que nous poursuivrons longtemps les apéros chez les « Ferreira » et nos escapades européennes.

A Camille et Taous qui ont eu la patience de me libérer pour la rédaction de ce travail et de me supporter au cours des dernières semaines. Merci !

À Marine B., Léonore, Marine Q., Constance, Charline, Tatiana, Alexis, Vincent, Solène, Justine, Charlotte,... et tous les autres.

À tous ceux et celles qui ont croisé ma route et que j'ai d'oublié....Merci !

#la thèse ça touche, mais en réalité la thèse ça touche pas

LISTE DES PROFESSEURS

Liste des professeurs au **1er septembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent

M. CARLES Michel

Mme BREUIL Véronique

Conservateur de la bibliothèque

Mme DE LEMOS Annelise

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel

M. BLAIVE Bruno

M. BOQUET Patrice

M. BOURGEON André

M. BOUTTÉ Patrick

M. BRUNETON Jean-Noël

Mme BUSSIERE Françoise

M. CAMOUS Jean-Pierre

M. CHATEL Marcel

M. COUSSEMENT Alain

M. DAR COURT Guy

M. DELLAMONICA Pierre

M. DELMONT Jean

M. DEMARD François

M. DOLISI Claude

M. FRANCO Alain

M. FREYCHET Pierre

M. GÉRARD Jean-Pierre

M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick

M. HAR TER Michel

M. INGLES AKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel

M. LAMBERT Jean-Claude

M. LAZDUNSKI Michel

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. LE BAS Pierre

M. LE FICHOUX Yves

M. LOUBIERE Robert

M. MARIANI Roger

M. MASSEYEFF René

M. MATTEI Mathieu

M. MOUIEL Jean

Mme MYQUEL Martine

M. OLLIER Amédée

M. ORTONNE Jean-Paul

M. SCHNEIDER Maurice

M. SERRES Jean-Jacques

M. TOUBOL Jacques

M. TRAN Dinh Khiem

M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire
M.C.U. Honoraires

Mlle ALLINE Madeleine
M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et Reproduction (54.05)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice, Esthétique (50.04)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBBERGHEN	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M. BAQUÉ Patrick	Anatomie — Chirurgie Générale (42.01)
M. BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. BÉRARD	Étienne Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme ASKENAZY Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)

M. DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. HANNOUN-LEVI Jean	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, ÉconomiedelaSanté et Prévention
(46.01)	
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, DiabèteetMaladies Métaboliques (54.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie–Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)

Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean (46.01)	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M. PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. DARMON David	Médecine Générale
MI. GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M. PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES PROFESSEURS	6
TABLE DES MATIÈRES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	13
INTRODUCTION.....	14
Objectifs	14
SOPK.....	16
Définition et diagnostic	16
▪ Critères cliniques	16
▪ Les critères biologiques	17
▪ Les critères échographiques.....	18
Physiopathologie	19
▪ L’Hyperandrogénie	19
▪ Trouble de la Folliculogenèse.....	22
Phénotypes	23
Complications.....	24
▪ À court terme	24
▪ À long terme	25
AMH.....	28
Physiopathologie	28
▪ Rôle de l’AMH dans le folliculogenèse.....	29
Dosages plasmatiques	30
Facteurs influençant les taux AMH.....	32
▪ L’âge	32
▪ Tabac.....	32
▪ L’IMC	33
▪ Les modifications iatrogènes	33
AMH et SOPK	34
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	36
Sujets	36
▪ Les patientes SOPK	36
▪ Les témoins	36
Explorations	37
▪ Paramètres biologiques	37
▪ Paramètres échographiques.....	39
Analyses statistiques	39
RÉSULTATS	40
DISCUSSION	46
Autres données pertinentes.....	50
Biais et Limites.....	51
CONCLUSION	53
RÉSUMÉ.....	54
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	55
ANNEXES	60
SERMENT D’HIPPOCRATE	61

LISTE DES ABREVIATIONS

AMH	Hormone Anti-müllérienne
AMP	Aide Médicale à la Procréation
ARN	Acides Ribonucléiques
AUC	Aire sous la courbe
CA	Anovulation Chronique
CFA	Compte des Follicules Antraux
CFAPO	CFA moyen par ovaire
C-term	C-Terminale
DSL	Diagnostic Systems Labs
DT2	Diabète de type 2
E2	Œstradiol
FAI	Free Testostérone Index
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GAJ	Glycémie à jeun
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
HA	Hyperandrogénie
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Intervalle de Confiance
IGF	Insulin-Like Growth Factor
IGFBP1	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1
IMC	Indice de Masse Corporel
IOT	Immunotech-Beckman-Coulter
IR	Insulinorésistance
kDa	kiloDalton
LH	Luteinizing Hormone
n	Nombre de sujets
N-term	N-terminale
PCOM	Aspect échographique d'ovaires polykystiques
PRL	Prolactine
RO	Réserve Ovarienne
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Risque Relatif
Se	Sensibilité
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
Sp	Spécificité
TGFβ	Transforming Growth Factor-β
Vs	Versus

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

- Figure 1 :** Score de Ferriman et Gallwey permettant de quantifier le degré d'hirsutisme.
- Figure 2 :** Aspect échographique d'ovaires polykystiques. Nombreux follicules antraux répartis en « couronne » et hypertrophie du stroma.
- Figure 3 :** L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien dans le SOPK. Rôle de la progestérone et de l'insuline.
- Figure 4 :** Schéma reliant SOPK, obésité et insulino-résistance.
- Figure 5 :** Schéma physiopathologique du SOPK.
- Figure 6 :** Chevauchement des différents paramètres retenus pour le diagnostic du SOPK et représentation des différents spectres phénotypiques.
- Figure 7 :** Ensemble des complications associées au SOPK.
- Figure 8 :** Modèle schématisé de l'action de l'AMH dans l'ovaire.
- Figure 9 :** Moyenne stratifiée par âge de l'AMH au cours du cycle menstruel chez des patientes normo-ovulantes.
- Figure 10 :** Schémas représentant la production de l'AMH.
- Tableau 1 :** Caractéristiques des différentes trousse de dosage de l'AMH.
- Figure 11 :** Valeurs de l'AMH de la conception à la ménopause.
- Figure 12 :** Schématisation de l'augmentation du nombre de follicules chez les patientes SOPK (b) versus patientes indemnes (a).
- Figure 13 :** Représentation de la technique ÉLISA de type sandwich en trois étapes du kit Ultra-Sensitive Ansh Labs assays.
- Tableau 2 :** Valeurs d'AMH de référence proposées par le laboratoire Ansh Labs assays.
- Figure 14 :** Organigramme de la méthodologie de l'étude.
- Figure 15 :** Étiologies d'infertilité dans le groupe témoins.
- Figure 16 :** Étiologies d'infertilité dans le groupe SOPK.
- Tableau 3 :** Caractéristiques cliniques biologiques et échographiques des deux groupes.
- Figure 17 :** Boîtes à moustache représentant les valeurs de l'AMH (Droite) et du CFA (Gauche) dans le groupe témoins versus groupe SOPK.
- Figure 18 :** Courbe ROC de l'AMH pour la détection des patientes SOPK.
- Tableau 4 :** Valeurs seuils potentielles obtenues à partir de la courbe ROC de l'AMH.
- Figure 19 :** Courbe ROC du CFAPO pour la détection des patientes SOPK.
- Tableau 5 :** Valeurs seuils potentielles obtenues à partir de la courbe ROC du CFAPO.
- Tableau 6 :** Valeurs de l'AMH présentées par groupe d'âge chez les patientes témoins et SOPK.
- Figure 20 :** Reproduction du tableau présentant les 10 études de la méta-analyse d'Iliodromiti et al.
- Figure 21 :** Images de PCOM obtenues à partir d'échographe ancien (2001, gauche) et récent (2009, droite).
- Figure 22 :** Schématisation de la modification du CFAPO chez les femmes normo-ovulantes à travers le temps.
- Figure 23 :** Courbe de densité représentant la distribution des valeurs d'AMH dans le groupe SOPK versus groupe témoins.

INTRODUCTION

Objectifs

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une maladie fréquente touchant 6 à 10 %¹ de la population féminine en âge de procréer. Il s'agit de la première cause d'infertilité chez la femme et constitue donc un véritable enjeu de santé publique et médico-économique¹.

En 1935, Stein et Leventhal² ont décrit pour la première fois l'association d'une hyperandrogénie, d'une aménorrhée et d'ovaires polykystiques chez 7 patientes présentant une infertilité. Depuis, la définition exacte de cette maladie reste encore fortement débattue tant le spectre phénotypique et métabolique des patientes SOPK peut être variable.

En 2003, le consensus de Rotterdam³ a permis de définir les critères diagnostiques du SOPK. Au cours des 10 dernières années, la révision de ces critères afin d'améliorer les outils diagnostiques dans cette pathologie a fortement été débattue. Un consensus s'avère difficile devant l'hétérogénéité des phénotypes rencontrés, les incertitudes sur les mécanismes physiopathologiques et les différents facteurs confondants rencontrés dans les études.

Depuis 2003, aucun groupe d'experts n'a été en mesure de redéfinir les critères de diagnostic dans cette pathologie malgré l'évolution des techniques de dosage biologique ou d'imagerie.

Il apparaît donc indispensable de poursuivre les recherches dans ce domaine afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la dystrophie ovarienne. Il s'agit aussi de pouvoir améliorer nos outils diagnostiques : trouver des marqueurs paracliniques fiables et reproductibles dans cette population hétérogène.

Ainsi ce travail a pour but d'étudier l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH) comme marqueur diagnostique chez les patientes avec un SOPK en réalisant les dosages à l'aide de la trousse Ultra-Sensitive Ansh Labs assays récemment mise en place dans le CHU de Nice. L'objectif

principal était de déterminer une valeur seuil d'AMH discriminant les deux groupes de patientes étudiées : groupe SOPK versus groupe témoins chez des patientes consultant dans le centre d'aide médicale à la procréation (AMP) de Nice. L'objectif secondaire était de comparer la valeur diagnostique de l'AMH à celle du compte des follicules antraux (CFA) par ovaire actuellement utilisé dans le diagnostic de SOPK.

SOPK

Définition et diagnostic

Actuellement, le diagnostic de SOPK repose sur les critères décrits en 2003 lors de la conférence de consensus de Rotterdam ³. Deux des trois critères retenus doivent être présents afin de poser le diagnostic :

1. Oligo et/ou Anovulation.
2. Hyperandrogénie clinique et/ou biologique (testostérone totale).
3. Critères échographiques : > 12 follicules de 2 à 9 mm par ovaire ou volume ovarien >10 mL.

Le diagnostic de SOPK étant un diagnostic d'élimination, il est nécessaire d'exclure une autre étiologie d'anovulation (dysthyroïdie, hyperprolactinémie) ou une autre cause d'hyperandrogénie : hyperplasie des surrénales dans sa forme non classique (bloc partiel en 21 hydroxylase), syndrome de Cushing ou tumeur virilisante.

▪ **Critères cliniques**

Dans le SOPK, des troubles du cycle sont classiquement mis en évidence : des cycles longs (> 35 jours), une oligospanioménorrhée (moins de 9 menstruations par an) ou une aménorrhée.

Il existe parfois également une hyperandrogénie clinique. Elle se manifeste par différents symptômes : l'acné, la séborrhée, l'alopecie androgénique et principalement l'hirsutisme.

Il s'agit d'un motif fréquent de consultation étant donné la gêne esthétique dont il peut être à l'origine. Cliniquement, cette hyperpilosité se situe dans les zones dites « androgénodépendante » : principalement au niveau du visage, du thorax, du dos, de la ligne blanche, des creux inguinaux, des faces internes et postérieures des cuisses. Le score de Ferriman et Gallwey ⁴ permet d'affirmer la présence d'un hirsutisme « pathologique »

lorsqu'il est supérieur à 6⁵ et de mesurer la sévérité de l'atteinte chez une patiente (cf. Figure 1).

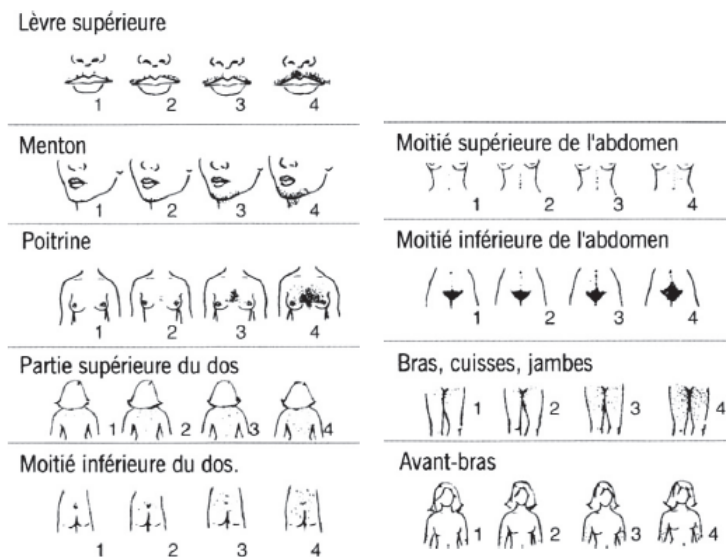


Figure 1 : Score de Ferriman et Gallwey⁴ permettant de quantifier le degré d'hirsutisme.

En dehors des critères diagnostiques, il est également important de dépister les complications potentiellement associées au SOPK au cours de l'examen clinique. La mesure des données anthropométriques, taille et poids avec calcul de l'Indice de Masse Corporel (IMC) ainsi qu'une mesure du tour de taille, est indispensable pour rechercher un surpoids ou une obésité. La mise en évidence d'un acanthosis nigricans peut également orienter vers une insulino-résistance (IR) biologique.

Un examen minutieux pourra aussi permettre d'exclure d'autres causes d'hyperandrogénie (Syndrome de Cushing) ou d'anovulation (palpation thyroïdienne et recherche d'une galactorrhée).

▪ **Les critères biologiques**

Une élévation modérée de la testostérone totale ($< 1,2$ ng/mL) est le critère le plus utilisé pour confirmer l'excès d'androgènes circulants chez les patientes SOPK. Néanmoins, il a été rapporté que le dosage de la testostérone libre⁶ ou l'utilisation du Free Testostérone Index

(FAI) [Rapport Testostérone totale/SHBG x100] étaient des marqueurs plus sensibles pour mettre en évidence une hyperandrogénie biologique^{6,7}. L'absence de méthode de dosages reproductibles et fiables pour la testostérone libre limite cependant l'utilisation de ce paramètre. Le calcul du FAI est quant à lui rarement réalisé en pratique courante, même si il présente un intérêt pour le diagnostic biologique d'une hyperandrogénie⁸.

D'autres critères biologiques ne faisant pas partie des critères diagnostiques de Rotterdam peuvent classiquement être constatés chez les patientes SOPK.

- L'hypertonie de la Luteinizing Hormone (LH) est fréquemment mise en évidence, elle résulte d'une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pics de LH⁹ et le ratio LH/FSH (Follicle Stimulating Hormone) est augmenté chez plus de 75 % des patientes SOPK¹⁰. Le dosage de la LH peut varier selon le moment du cycle, l'IMC de la patiente ou le kit de dosage utilisé, c'est pourquoi malgré sa valeur informative, son élévation n'est pas indispensable pour poser un diagnostic de SOPK^{8,11}.
- Plus récemment, des taux circulants d'AMH 2 à 4 fois plus élevés chez les patientes SOPK que dans les populations témoins ont été largement rapportés et étudiés¹²⁻¹⁵. Devant l'absence de consensus des experts sur un seuil de référence, l'hétérogénéité des méthodes de dosage utilisées dans les études, et l'absence de remboursement de ce dosage, cette mesure ne doit pas être réalisée en routine dans le cadre du diagnostic de SOPK.

▪ **Les critères échographiques**

Le consensus de Rotterdam a fixé les critères échographiques ayant la meilleure sensibilité et spécificité pour le diagnostic de SOPK³. Ainsi, il a été retenu une augmentation du volume ovarien (soit volume > 10 cm³/ovaire) et/ou plus de 12 follicules antraux de 2 à 9 mm par ovaire¹⁶ (cf. **Figure 2**). La présence de ces critères sur un des deux ovaires suffit au diagnostic. Il est nécessaire de réaliser cette échographie en début de phase folliculaire afin de

ne pas avoir un follicule dominant pouvant gêner l'exploration du reste du parenchyme ovarien et ainsi fausser le CFA.

En pratique clinique, ces paramètres sont plus objectifs que la recherche d'une hypertrophie du stroma ou d'une couronne folliculaire périphérique, bien que ceux-ci soient classiquement mis en évidence lors de l'échographie pelvienne.

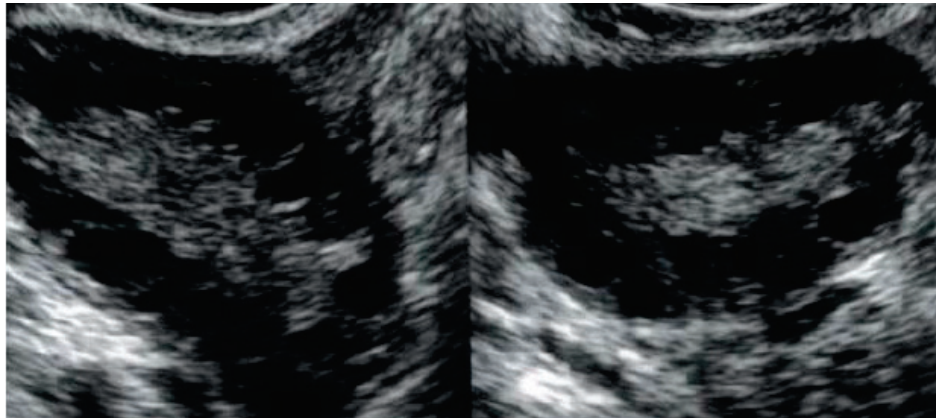


Figure 2 : Aspect échographique d'ovaires polykystiques. Nombreux follicules antraux répartis en « couronne » et hypertrophie du stroma. (D'après YOUNG — Endocrinologie & Diabète — 2007 — « Syndrome des ovaires polykystiques : aspects physiopathologiques »).

Physiopathologie

▪ L'Hyperandrogénie

Deux hypothèses ont historiquement été proposées sans qu'il puisse exister à ce jour d'argument permettant d'élucider les mécanismes exacts à l'origine de l'hyperandrogénie rencontrée dans le SOPK.

La première hypothèse suggère qu'une hypersécrétion d'origine ovarienne de la synthèse et de la sécrétion des androgènes serait le facteur primitif de la physiopathologie du SOPK. Une activité accrue des promoteurs de gènes impliqués dans la biosynthèse des androgènes ou une stabilité exagérée des acides ribonucléiques (ARN) messagers codés par ces gènes entraîneraient une dysrégulation des cellules stéroïdiennes de la thèque interne¹⁷.

La seconde hypothèse, « hypothèse neuroendocrine », décrit qu'une augmentation de la fréquence des pulses de Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)⁹ altérant ainsi la libération de la LH, est à l'origine de l'hyperandrogénie observée dans le SOPK. En effet, cet excès de LH entraîne une production excessive d'androgènes par les cellules de la thèque interne ovarienne. Néanmoins, l'origine de la modification de fréquence des pulses de GnRH n'est pas clairement établie : il pourrait s'agir d'une anomalie intrinsèque de libération de la GnRH ou bien d'une dysrégulation par absence de rétrocontrôle de la progestérone sur l'hypothalamus¹⁸ (cf. figure 3).

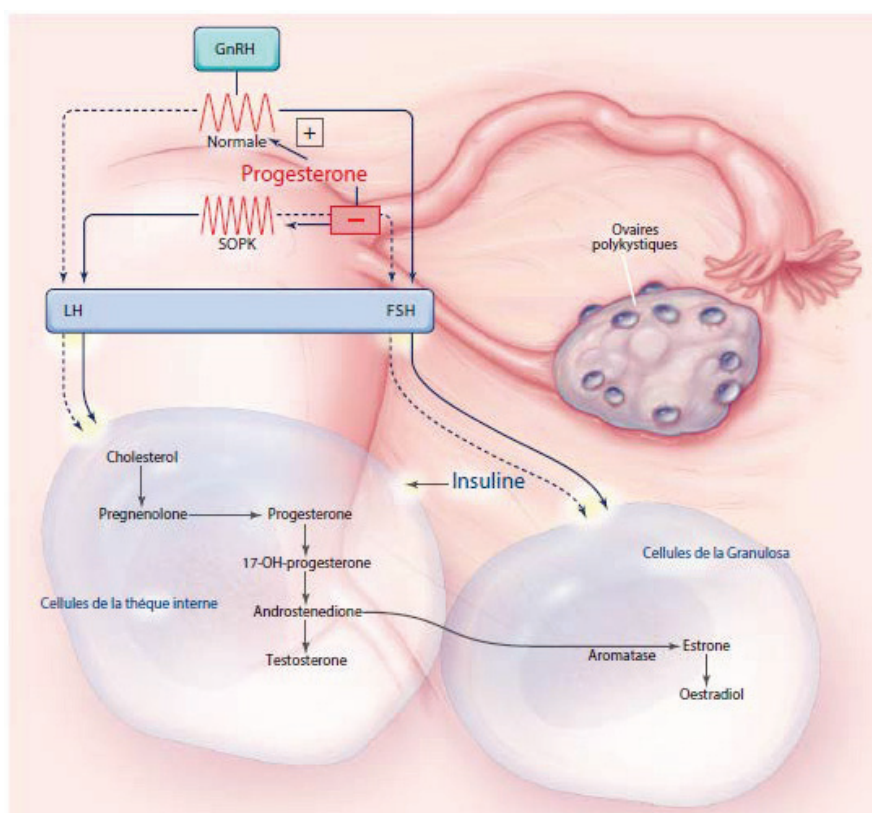


Figure 3 : L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien dans le SOPK. Rôle de la progestérone et de l'insuline. (D'après Ehrmann¹⁸. NEJM —2005 — : « Polycystic Ovary Syndrome »¹⁸).

Quel que soit le *primum novens* de cette hyperandrogénie, différents mécanismes conduisant à un maintien ou un entretien de cette anomalie ont été décrits.

Plusieurs études réalisées *in vivo* et *in vitro*^{17, 18} suggèrent que les cellules de la thèque interne des patientes SOPK comparativement aux sujets sains convertissent de manière plus

importante les précurseurs des androgènes aboutissant à une production majorée d'androsténédione et donc de testostérone¹⁹ (cf. Figure 3). Sous l'influence de facteurs extraovariens (LH ou insuline), il existe également une majoration secondaire de cette hyperandrogénie par stimulation directe de la sécrétion des androgènes ovariens dans les cellules thécales.

De plus, l'hyperinsulinémie favorise à différents niveaux l'existence d'un excès d'androgènes. L'insuline inhibe la synthèse hépatique de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), entraînant une augmentation de la fraction bioactive des androgènes circulants. Elle freine la biosynthèse hépatique d'Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP1), augmentant ainsi l'Insulin-Like Growth Factor (IGF) capable de stimuler directement la stéroïdogénèse ovarienne²⁰. L'insuline posséderait également une action centrale par interaction avec les cellules gonadotropes antéhypophysaires pour stimuler la sécrétion de LH, créant un « cercle vicieux » entre l'unité hypothalamo-hypophysaire et l'ovaire polykystique²¹ (cf. Figure 4).

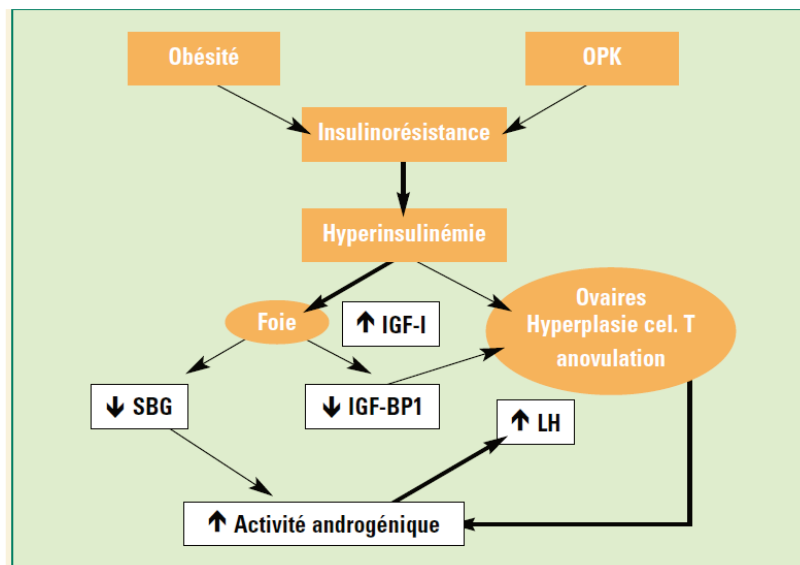


Figure 4 : Schéma reliant SOPK, obésité et insulino-résistance. (D'après S. Lopez et al. — Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition —2004 « Le syndrome des ovaires polykystiques : quels éléments diagnostiques retenir en 2004 ? »).

Lorsque les patientes SOPK réduisent leur hyperinsulinisme par des mesures hygiéno-diététiques ou des traitements médicamenteux, une diminution des taux circulants d'androgènes est observée confirmant une relation péjorative entre l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie ²².

- **Trouble de la Folliculogenèse**

Il est en rapport avec deux phénomènes conduisant à une absence d'ovulation : un excès de follicules en croissance et un défaut de sélection du follicule dominant.

Deux mécanismes sont évoqués pour expliquer l'excès de follicules en croissance dans l'ovaire des patientes SOPK. Le ralentissement de la cinétique de croissance folliculaire sous l'action des androgènes locaux ²³ et l'existence d'une moindre activité apoptotique au niveau des cellules folliculaires ²⁴, ce qui suggère une moindre entrée en atresie des follicules en croissance et donc une accumulation de ces derniers.

Par ailleurs, il a été mis en évidence un défaut de sélection du follicule dominant. En phase folliculaire, les cellules de la granulosa des patientes SOPK présentent une acquisition précoce des récepteurs de la LH ²⁵ probablement sous l'effet de médiateurs locaux tels que l'insuline et/ou les androgènes. Il en résulte une action précoce de la LH entraînant une lutéinisation prématurée des cellules de la granulosa ²⁶. Ainsi il existerait une stagnation de la croissance folliculaire aboutissant à un défaut de sélection du follicule dominant. Il a également été décrit un défaut d'action de la FSH ²⁷ nécessaire à la croissance folliculaire puis à la sélection du follicule dominant. L'absence d'élévation intercyclique des taux de FSH due à l'anovulation (taux de progestérone nulle) et l'excès de facteurs intraovariens comme l'AMH semblerait à l'origine de l'inhibition de l'action de la FSH ¹² (cf. Figure 5).

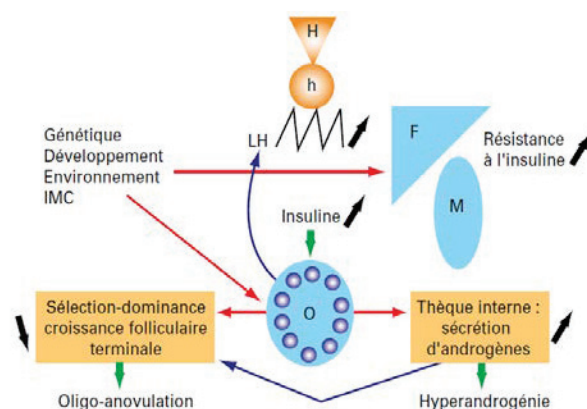


Figure 5 : Schéma physiopathologique du SOPK. (D'après YOUNG — Endocrinologie & Diabète — 2007 — « Syndrome des ovaires polykystiques : aspects physiopathologiques »).

Phénotypes

Il n'existe aucun consensus parmi les experts concernant la description de phénotypes précis dans le SOPK. Plusieurs types de classification selon l'IMC, le syndrome métabolique associé au SOPK, les troubles de l'ovulation ou de l'infertilité ont été décrits.

En 2014, la Société Européenne d'Endocrinologie ⁸ a rapporté quatre phénotypes s'inspirant des critères diagnostiques définis à Rotterdam :

1. Hyperandrogénie (HA) (clinique ou biologique) et anovulation chronique (CA).
2. Hyperandrogénie et aspect échographique d'ovaires polykystiques (PCOM), mais avec des cycles ovulatoires.
3. CA et aspect échographique d'ovaires polykystiques, mais sans hyperandrogénie.
4. HA, CA et PCOM.

Ainsi il existe différents tableaux cliniques de SOPK (cf. Figure 6), parmi lesquels on rencontre au premier plan un des critères diagnostiques ; phénotype principalement en rapport avec l'anovulation (type 1) ou l'hyperandrogénie (type 2) ; ou bien un phénotype plus complet (type 4) classiquement qualifié de plus « sévère ». Cette classification, bien qu'elle

ne soit pas consensuelle, permet de comprendre que la variabilité des phénotypes rencontrés chez les SOPK est importante avec des degrés d'atteinte plus ou moins profonds et un risque de survenue de complications associées différent selon le tableau clinique présent.

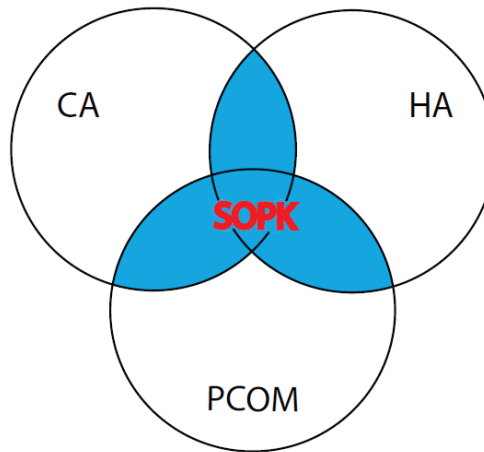


Figure 6 : Chevauchement des différents paramètres retenus pour le diagnostic du SOPK et représentation des différents spectres phénotypiques.

Complications

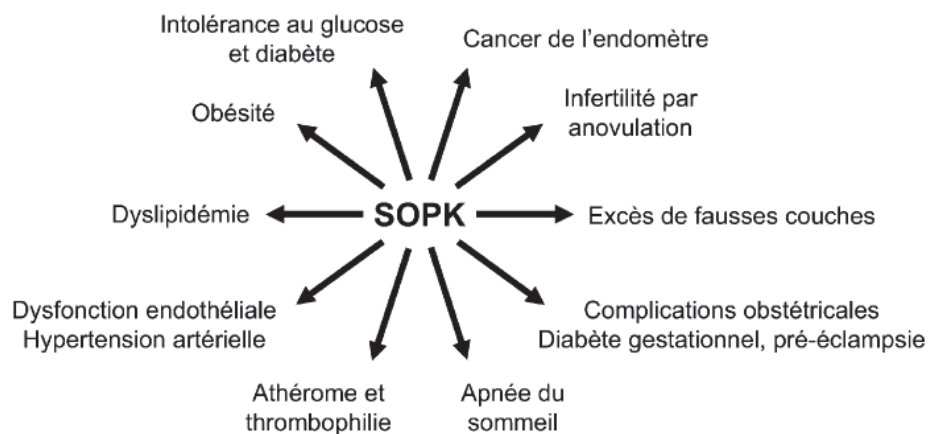


Figure 7 : Ensemble des complications associées au SOPK. (D'après Fernandez et al. — Traité EMC — 2008 — « Le syndrome des ovaires polykystiques »).

▪ **À court terme**

L'infertilité est une des complications évidente chez les patientes atteintes, du fait même de la définition du SOPK : présence d'une oligo/anovulation. Les études rapportent que 50 % des patients présentent une infertilité primaire et 25 % une infertilité secondaire²⁸.

Des troubles de l'ovulation et des altérations de la qualité ovocytaire, de la fonctionnalité du corps jaune ²⁹ et des modifications endométriales ont été mises en évidence dans les études *in vivo* et *in vitro*.

Les comorbidités associées au SOPK semblent également favoriser cette infertilité ; le syndrome métabolique et l'obésité ont en effet été associés à un sur-risque de fausse couche spontanée, une diminution des taux de grossesses et du nombre de naissances vivantes.

Les méta-analyses concernant le risque de complications obstétricales chez les patientes SOPK ont mis en évidence une prévalence augmentée d'hypertension artérielle (HTA) gravidique et de prééclampsie ³⁰. Le risque absolu de diabète gestationnel est compris entre 6 et 15 % selon les études ³¹. Concernant la prématurité, il semble exister un risque 2 à 3 fois plus important chez les patientes SOPK par rapport aux sujets contrôle³⁰.

L'ensemble de ces données est en faveur d'une surveillance obstétricale rapprochée pour ces patientes présentant des risques de grossesses compliquées.

▪ **À long terme**

Risque métabolique

Chez les patientes SOPK, l'incidence du syndrome métabolique varie de 33 à 46 % selon les études. Il associe obésité androïde, dyslipidémie athérogène, HTA, insulino-résistance, état pro-inflammatoire et prothrombotique ; et est défini par la présence d'au moins 3 facteurs de risques cardiovasculaire ³² :

- Hypertriglycéridémie $\geq 1,5$ g/L,
- Taux bas de HDL-cholestérol ($< 0,5$ g/L chez la femme),
- HTA (Pression Artérielle Systolique > 130 ou une Pression Artérielle Diastolique ≥ 85 mmHg),
- Glycémie à jeun (GAJ) $> 1,10$ g/L,
- Obésité abdominale (androïde) : tour de taille > 88 cm chez la femme.

La prévalence de l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) est classiquement augmentée chez les SOPK même s'il existe une forte variabilité selon l'origine géographique des patientes (10 % en Italie vs 37 %

au Koweït). Indépendamment de l'IMC, les SOPK présentent plus fréquemment un excès de graisse viscérale ³¹ qui est le facteur le plus négativement corrélé à l'insulinorésistance.

L'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance

Chez les SOPK, notamment chez les patientes en surpoids ou obèses, un hyperinsulinisme et une IR sont fréquemment présents. Dans les phénotypes « complets » de SOPK (cf. type 4 du paragraphe Phénotypes), l'hyperinsulinisme et l'IR sont plus marqués, indépendamment de l'IMC. La prévalence des patientes SOPK présentant une IR varie de 50 à 70 % selon les études ⁶, avec une moindre prévalence chez les patientes ayant des cycles réguliers.

L'origine physiopathologique de cette IR n'a pas clairement été élucidée, néanmoins les mécanismes à l'origine de cette IR semblent différer de ceux rencontrés en cas d'obésité ou diabète de type 2 (DT2). Il a été notamment mis en évidence dans les études *in vivo* des anomalies de la signalisation de l'insuline en rapport avec une plus forte phosphorylation d'un résidu sérine de la sous unité β du récepteur à l'insuline, entraînant une anomalie du signal par défaut de l'activité tyrosine kinase ³³.

Cette IR et l'hyperinsulinisme sont à l'origine d'un sur-risque d'intolérance au glucose (Risque Relatif RR x 2,5) et de DT2 (RR x 4) indépendamment de l'IMC. Ainsi, le SOPK apparaît comme un facteur de risque indépendant de survenue d'un DT2 ³⁴.

En dehors des risques de complication métabolique, cet IR aggrave le dysfonctionnement ovulatoire des patientes SOPK, par majoration de la production ovarienne d'androgènes et diminution de la synthèse hépatique de SHBG, conduisant à un excès d'androgènes libres circulants (cf. Physiopathologie). Il existe ainsi un « cercle auto-entretenu » aggravant la fonction reproductrice de ces patientes ³⁵.

Risque cardiovasculaire

Chez les patientes SOPK, des dysfonctions endothéliales ont été identifiées et sont à l'origine d'un excès d'athérome par rapport aux sujets contrôles du même âge ³⁶.

Ces anomalies de l'endothélium semblent plus marquées en présence d'une hyperandrogénie, d'une IR et d'une augmentation de l'IMC ³⁷.

L'HTA est également plus fréquemment présente chez les patientes SOPK et apparaît le plus souvent après plusieurs années d'évolution du SOPK.

Les modifications du profil lipidique, dyslipidémie prédominant sur les triglycérides associés à un HDL cholestérol bas ³⁸, prédisposent également les patientes SOPK à une morbidité vasculaire. De plus, l'IR et l'hyperandrogénie potentialisent le climat athérogène du profil lipidique.

Il a également été rapporté que l'hyperandrogénie est le facteur le plus associé à un risque cardiovasculaire chez les patientes SOPK ³⁹. Ces données sont en faveur d'une prise en charge globale métabolique et d'un contrôle du surpoids dès le plus jeune âge chez les patientes SOPK notamment en cas d'hyperandrogénie.

Risque néoplasique

Depuis les années 40, une majoration du risque d'hyperplasie ou de carcinome endométrial chez les patientes SOPK a été mise en évidence et a été confirmée par une méta-analyse récente ⁴⁰.

Au cours des cycles anovulatoires, il n'y a pas de production de progestérone en phase lutéale par absence de corps jaune ; ainsi la croissance endométriale sous l'effet de l'estrone n'est pas suivie d'une différenciation du tissu endométrial, ce qui expliquerait ce sur-risque. La prise en charge des patientes SOPK en aménorrhée ou oligoménorrhée nécessite donc le déclenchement d'hémorragie de privation ³⁹ par un traitement reposant sur la prise de progestérone ou d'une contraception œstroprogestative afin de prévenir ce risque endométrial.

Les données concernant la survenue des cancers du sein ou ovariens sont faibles, mais ne sont pas en faveur d'une majoration du risque chez les SOPK ^{40,41}.

AMH

Physiopathologie

L'AMH appartient à la superfamille du Transforming Growth Factor- β (TGF β)⁴². Cette hormone est une glycoprotéine homodimérique de 140 kiloDalton (kDa).

L'AMH a été initialement étudiée pour son rôle dans la différenciation sexuelle masculine. Les expériences de castration de Jost réalisées chez le lapin⁴³ ont permis de mettre en évidence un facteur testiculaire responsable de la régression des canaux de Müller. L'expression de ce facteur « antimüllérien » par les cellules de Sertoli fut rapportée secondairement par Josso en 1993⁴⁴.

Chez la femme, il existe une sécrétion ovarienne d'AMH par les cellules de la granulosa des follicules primaires, préantraux et des petits follicules antraux inférieurs à 9 mm⁴⁵ (cf. **Figure 8**). Son expression diminue ensuite lors de la phase FSH dépendante de la croissance folliculaire.

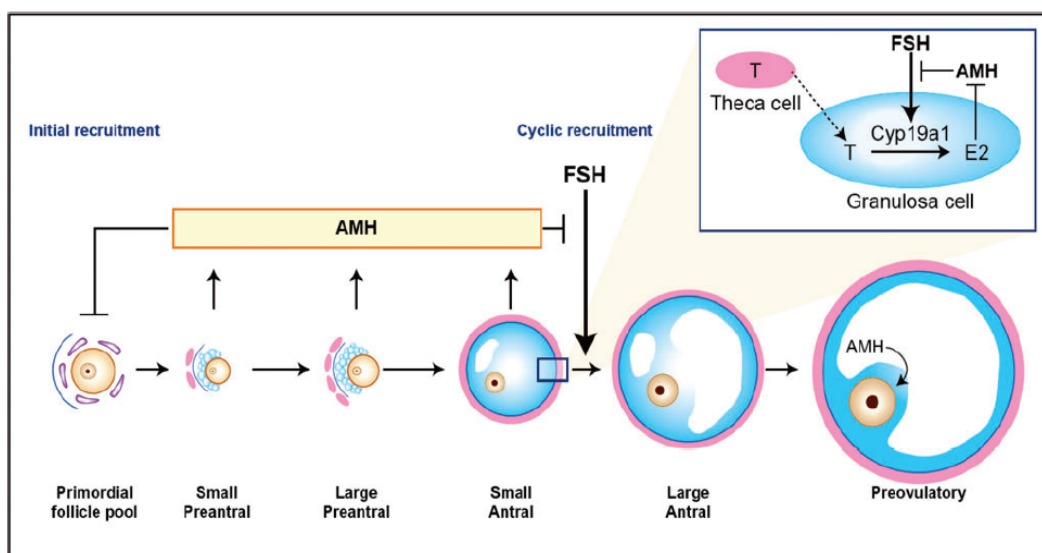


Figure 8 : Modèle schématique de l'action de l'AMH dans l'ovaire. (D'après Dewailly et al. — Human Reproduction Update — 2014 « The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women »⁴⁶).

Néanmoins, il y a très peu de fluctuation au cours du cycle menstruel ⁴⁷ ce qui en fait un excellent marqueur de l'activité ovarienne (cf. Figure 9).

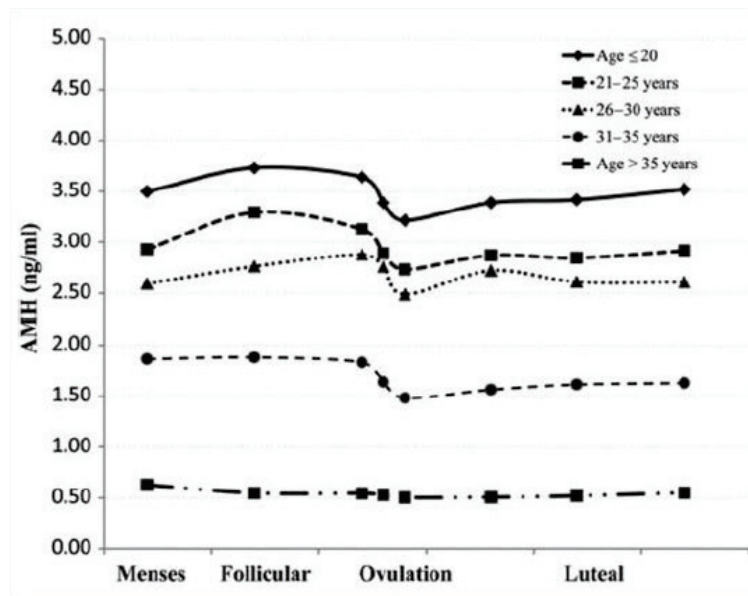


Figure 9 : Moyenne stratifiée par âge de l'AMH au cours du cycle menstruel chez des patientes normo-ovulantes. (D'après Iliodromiti et al. — Human Reproduction Update – 2015 « Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response » ⁴⁸).

De plus, la sécrétion d'AMH ayant uniquement lieu au niveau des ovaires, les concentrations sériques d'AMH sont le reflet direct de la réserve ovarienne ⁴⁹. Il a été démontré que les taux circulants d'AMH sont corrélés au nombre de follicules en croissance et plus précisément des follicules antraux et préantraux indépendamment de l'âge ⁵⁰.

▪ Rôle de l'AMH dans le folliculogénèse

Les rôles de l'AMH dans la folliculogénèse ne sont encore que partiellement connus.

In vitro, elle inhibe le recrutement des follicules primordiaux dans les modèles animaux et humains ⁵¹. D'autre part, l'AMH agit comme un facteur de survie en inhibant notamment l'atrésie et la dégénérescence de follicules. Les modèles murins montrent qu'en l'absence d'AMH les ovaires des souris contiennent plus de follicules atrétiques ou en dégénérescence.

En phase folliculaire, elle présenterait un rôle dans la sélection des follicules en croissance ⁵². Deux mécanismes distincts sont décrits : une diminution de la sensibilité à la FSH par réduction de l'activité de l'aromatase et du nombre de récepteurs LH des cellules de la granulosa, et une modulation de la production de testostérone par les cellules de la thèque interne de ces follicules en croissance (cf. Figure 8).

Dosages plasmatiques

L'AMH est produite sous la forme d'une prohormone non clivée consistant en 2 monomères de 70 kDa unis par liaisons disulfures. Le clivage de cet homodimère de 140 kDa par la proconvertase PC-5 libère un pro-homodimère, région N-terminale (N-term) de 55 kDa, et une région C-terminale (C-term) de 25 kDa, homodimère mature, qui constitue le peptide biologiquement actif.

Les 2 régions sont associées de manière non covalente formant un complexe circulant. Le peptide mature C-term n'étant totalement actif qu'en présence de la prorégion N-term. (cf. Figure 10).

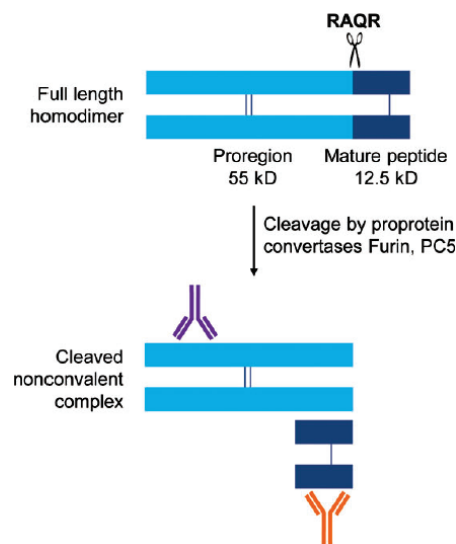


Figure 10 : Schémas représentant la production de l'AMH. (D'après Dewailly et al. — *Human Reproduction Update* — 2014 « The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women » ⁴⁶).

La mise au point d'un dosage suffisamment sensible et spécifique pour mesurer les taux d'AMH circulant a donc nécessité l'utilisation de deux anticorps primaires hautement spécifiques de chaque région. Ainsi, ont été développés deux immunodosages par technique ÉLISA pour les études cliniques et épidémiologiques : le kit Diagnostic Systems Labs (DSL, Webster, Texas) et le kit Immunotech-Beckman-Coulter (IOT[®], Immunotech, Marseille France). En 2009, l'acquisition par le groupe Beckman-Coulter de la trousse de dosage DSL a conduit à la mise sur le marché d'une nouvelle trousse l'AMH GenII (Beckman-Coulter, Brea, CA) calibrée sur le kit DSL.

Par la suite, le laboratoire Ansh Labs (Webster, Texas) a créé deux nouveaux immunodosages par ÉLISA en reprenant certains réactifs du kit DSL: Ultra-Sensitive Ansh Labs assays et picoAMH pour la recherche et l'utilisation clinique. Plus récemment, deux techniques automatisées (Elecsys[®] AMH du laboratoire Roche et Access 2IA du laboratoire Beckman) ont été mises au point.

Les caractéristiques de ces différentes trousse sont résumées dans le [tableau 1](#) :

Competitor assays	Beckman Coulter AMH Gen II (Kumar <i>et al.</i> , 2010; Beckman Coulter AMH Gen II ELISA package insert, 2013)	Beckman Coulter Immunotech AMH (Immunotech AMH (Beckman Coulter) package insert, 2012)	AnshLabs Ultrasensitive (AnshLabs UltraSensitive AMH/ MIS ELISA package insert, 2014)	AnshLabs picoAMH (AnshLabs picoAMH ELISA package insert, 2014)	Roche Assay Elecsys [®] AMH (Gassner and Jung, 2014)	Beckman Coulter Access 2 IA AMH (Beckman Coulter, 2014)
Assay type	Manual	Manual	Manual	Manual	Automated	Automated
Imprecision	<8%	<14%	<6%	<6%	1.8–2.0%	2.87–4.34%
Sample type	Serum, plasma	Serum, plasma	Serum, plasma	Serum, plasma	Serum, Li-heparin plasma	Serum, Li-heparin plasma
Minimum sample volume	20 µl	25 µl	50 µl	100 µl	50 µl	20 µl
Incubation time	<3 h	3 h	2.5 h	4.5 h	18 min	39 min
Limit of detection (LoD)	0.08 ng/ml	0.14 ng/ml	0.023 ng/ml	0.0012 ng/ml	0.01 ng/ml	≤0.02 ng/ml
Limit of Quantification (LoQ)	0.16 ng/ml	0.35 ng/ml (Decanter <i>et al.</i> , 2014)	0.06 ng/ml	0.0039 ng/ml	0.03 ng/ml	≤0.08 ng/ml
Measurement range	0.16–22.5 ng/ml	0.42–21.0 ng/ml	0.06–11.6 ng/ml	0.003–0.75 ng/ml	0.01–23.0 ng/ml	0.02–24.0 ng/ml

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes trousse de dosage de l'AMH. (D'après Iliodromiti *et al.* — Human Reproduction Update – 2015 « Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response »⁴⁸).

Facteurs influençant les taux AMH

▪ **L'âge**

De larges cohortes de patientes ont permis d'étudier l'évolution de l'AMH en fonction de l'âge. Une revue de la littérature réalisée en 2011⁵³ a défini un modèle d'évolution des taux d'AMH depuis la conception jusqu'à la ménopause. Le pic d'AMH apparaît ainsi être à 24,5 ans et il existerait une variation des taux d'AMH de 34 % uniquement lié à l'âge. À partir de 25 ans en parallèle avec le nombre de follicules antraux, les taux d'AMH déclinent jusqu'à la ménopause.

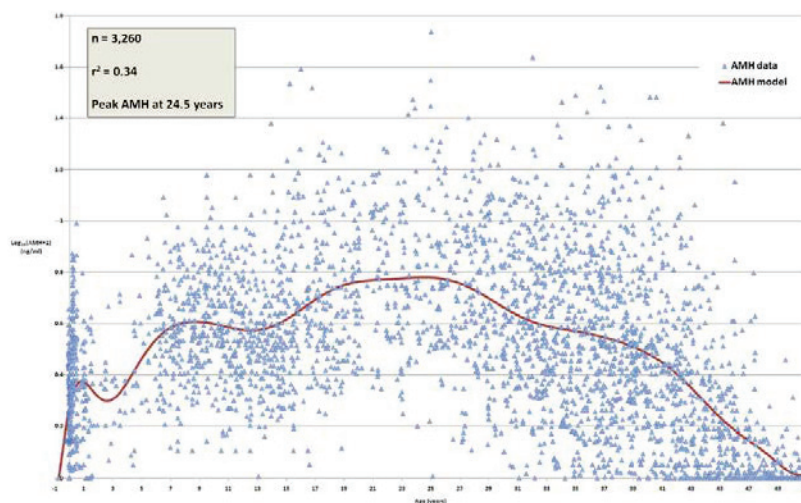


Figure 11 : Valeurs de l'AMH de la conception à la ménopause. Le coefficient de détermination, r^2 , indique qu'une variation de 34 % des taux d'AMH est uniquement liée à l'âge. (D'après Anderson et al. – Maturitas — 2011 « Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? »⁵⁴).

▪ **Tabac**

Il est clairement établi que la consommation de tabac altère la réserve ovarienne et entraîne une ménopause plus précoce que chez les non fumeuses⁵⁵. Néanmoins, les études concernant l'influence du tabac sur l'AMH sont discordantes. Certaines études ont rapporté une diminution des taux d'AMH chez les fumeuses, mais d'autres ne retrouvaient pas de différence significative⁴⁶.

- **L'IMC**

En 2012, La Marca et al en utilisant une analyse de régression multiple tenant compte de l'âge des patientes ne rapportait aucune différence observable dans les valeurs d'AMH selon le poids, l'élévation de l'IMC étant elle-même corrélée à l'âge⁵⁶. Une étude récente montre néanmoins des résultats opposés chez les femmes obèses caucasiennes après ajustement sur l'âge, le tabac et la présence d'un SOPK⁵⁷. D'autres études sont donc nécessaires pour pouvoir prouver une éventuelle corrélation négative entre un IMC élevé et les taux d'AMH, et ainsi évaluer l'impact d'un surpoids ou d'une obésité sur la réserve ovarienne (RO).

- **Les modifications iatrogènes**

La littérature concernant l'utilisation de pilule œstroprogestative et les taux d'AMH est également divisée, certaines équipes ne retrouvant pas de différence chez les utilisatrices et non utilisatrices, d'autres mettant en évidence une diminution de l'AMH chez les patientes utilisant une contraception œstroprogestative⁴⁶.

Étant donné la forte corrélation entre l'AMH et le CFA, toutes les thérapeutiques susceptibles d'altérer la réserve ovarienne ont été associées avec une diminution de l'AMH : une chirurgie ovarienne notamment en cas d'endométriose, un antécédent de chimiothérapie ou de radiothérapie pelvienne⁴⁶.

AMH et SOPK

Il a été rapporté dans plusieurs études au cours de la dernière décennie une augmentation de 2 à 4 fois des taux AMH chez les patientes SOPK^{12-15,58-62}. Sur le plan physiopathologique, cette élévation s'explique par un nombre augmenté de follicules et petits follicules antraux chez les SOPK par rapport aux populations témoins.

En effet, les patientes SOPK présentent une augmentation du nombre de follicules à tous les stades de la folliculogénèse hormis le stade de follicule primordial (cf. Figure 12).

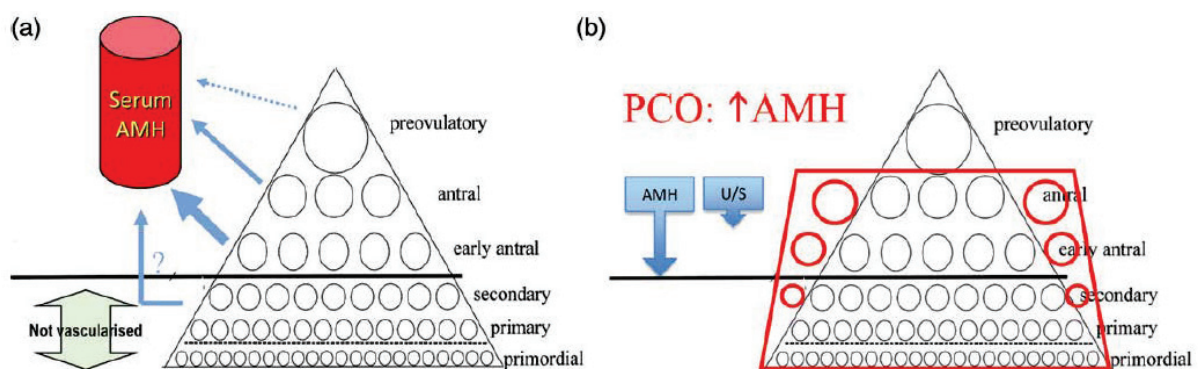


Figure 12 : Schématisation de l'augmentation du nombre de follicules chez les patientes SOPK (b) versus patientes indemnes (a). (D'après Dewailly et al. — Human Reproduction Update — 2014 « The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women »⁴⁶).

De plus, il existe *in vivo* une augmentation des taux d'AMH produit par les cellules de la granulosa en comparaison avec les ovaires normaux⁶³. L'étiologie de cette élévation n'est pas connue à ce jour même si une forte corrélation a été mise en évidence entre l'AMH et l'hyperandrogénie chez les SOPK. Ainsi l'hypothèse d'une majoration de la production d'AMH par dysrégulation des cellules de la granulosa en rapport avec l'élévation de la production d'androgènes par la thèque interne paraît plausible.

De plus, le taux d'AMH chez les SOPK semble corrélé à la sévérité du syndrome et plus précisément avec l'oligoaménorrhée¹³ et l'hyperandrogénie⁶⁴.

Depuis plus de 10 ans, l'utilité clinique de doser l'AMH dans le SOPK a donc fait l'objet de multiples publications tant sur le plan diagnostique que prédictif de la réponse à différentes

thérapeutiques : drilling ovarien, citrate de clomifène, stimulation ovarienne avec risque d'hyperstimulation.

A notre connaissance, aucune publication n'a été réalisée évaluant les dosages d'AMH avec la trousse Ultra-Sensitive Ansh Labs assays dans le SOPK.

L'objectif de ce travail est donc l'étude de l'AMH mesurée par le kit Ultra-Sensitive Ansh Labs assays mis en place dans le service d'hormonologie du CHU de Nice depuis novembre 2014 afin d'établir une valeur discriminante pour distinguer les patientes SOPK parmi les patientes consultant pour infertilité au centre d'AMP du CHU de Nice.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Sujets

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée entre novembre 2014 et juin 2015 incluant 222 patientes âgées de 18 à 39 ans adressées dans le centre d'aide médicale à la procréation (AMP) du CHU de Nice pour prise en charge d'une infertilité.

▪ **Les patientes SOPK**

Elles ont été évaluées sur le plan clinique et paraclinique dans le centre d'AMP du CHU de Nice. Le critère d'inclusion était la présence d'un SOPK diagnostiqué selon les critères de Rotterdam (au moins 2 critères sur trois présents) :

1. Oligo et/ou Anovulation.
2. Hyperandrogénie clinique et/ou biologique (testostérone totale).
3. Critères échographiques : > 12 follicules de 2 à 9 mm par ovaire ou volume ovarien > 10 mL.

Les critères d'exclusion étaient :

- une autre cause de dysovulation (Prolactine PRL > 25 µg/L ou dysthyroïdie TSH < 0,55 mUI/L – TSH > 4,78 mUI/L),
- les autres causes d'hyperandrogénie (testostérone totale > 1,2 ng/mL évoquant une tumeur ovarienne ou surrénalienne) et l'hyperplasie congénitale des surrénales (17 OH Progestérone > 2 ng/mL en base),
- un antécédent de chirurgie ovarienne, notamment la réalisation d'un drilling ovarien.

▪ **Les témoins**

Les témoins ont été inclus parmi les patientes consultant au centre d'AMP pour une infertilité d'origine masculine, utérine ou tubaire.

Les critères d'exclusion étaient :

- un antécédent de troubles du cycle,
- une hyperandrogénie biologique (testostérone totale $> 0,7$ ng/mL) ou clinique (score de Ferriman et Gallwey supérieur à 6),
- un aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie endovaginale,
- une élévation des taux de PRL (PRL > 25 µg/L),
- une dysthyroïdie (TSH $< 0,55$ mUI/L ou TSH $> 4,78$ mUI/L),
- un antécédent de chirurgie ovarienne,
- la présence d'un kyste de plus de 9 mm ou d'un endométriome à l'échographie endovaginale,
- un test de réserve ovarienne évoquant une insuffisance ovarienne (FSH basale ≥ 12 UI/mL, CFA < 7 follicules et/ou AMH < 1.1 ng/mL),
- la non-documentation des paramètres cliniques ou paracliniques étudiés par perte de vue des sujets.

Explorations

▪ **Paramètres biologiques**

Les patientes ont réalisé en phase folliculaire précoce (2^e au 5^e jour du cycle) une prise de sang au laboratoire du CHU de Nice entre 8h et 10h du matin. Chez les patientes SOPK en oligoaménorrhée ou en aménorrhée un traitement par de la progestérone (Dydrogesterone 20 mg/j pendant 10 jours) a été administré afin de déclencher une hémorragie de privation.

Le bilan hormonal comportait les mesures suivantes : FSH (UI/mL), LH (UI/mL), Œstradiol (pg/mL), Testostérone totale (ng/mL), 17OH-Progestérone (µg/L), PRL (µg/L) et TSH (mUI/L).

L'AMH a été dosée à l'aide du kit Ultra-Sensitive Ansh Labs assays, les échantillons de sérum, conservés à -20 °C, étaient analysés au laboratoire d'hormonologie du CHU de Nice une fois par semaine.

Cet immuno-essai quantitatif est un test ÉLISA en sandwich en trois étapes utilisant deux anticorps de souris ne reconnaissant que la forme mature de l'AMH (cf. Figure 13).

Dans la première étape, les calibrateurs, les contrôles et 25 μ L d'échantillons inconnus sont ajoutés dans des puits de microtitration enduits d'anticorps AMH et sont mis à incuber. Dans la deuxième étape, les puits sont mis en contact avec une solution d'anticorps anti-AMH biotinylés, puis incubés avec une solution de conjugué de peroxydase de raifort/streptavidine (streptavidin horseradish peroxidase conjugate, SHRP). Dans la troisième étape, les puits sont incubés avec une solution de substrat (TMB) suivie d'une solution d'arrêt acide. Le complexe conjugué anticorps-antigène-biotine — SHRP lié au puits est détecté par la réaction enzyme-substrat. Le degré de renouvellement enzymatique du substrat est déterminé par la mesure de l'absorbance à double longueur d'onde à 450 nm pour le filtre de test primaire et 630 nm pour le filtre de référence. L'absorbance mesurée est directement proportionnelle à la concentration d'AMH/MIS dans les échantillons et les calibrateurs.

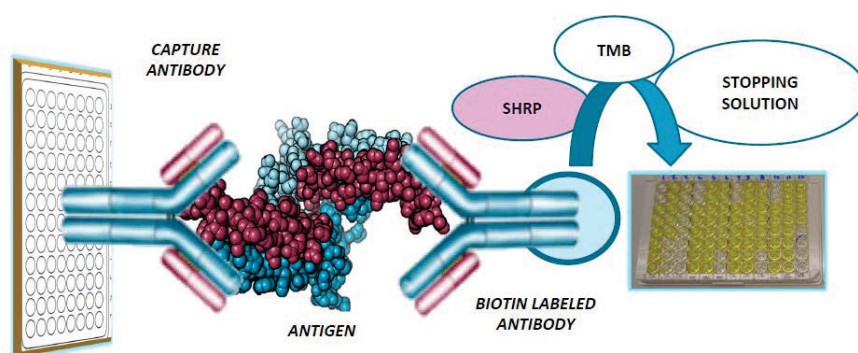


Figure 13 : Représentation de la technique ÉLISA de type sandwich en trois étapes du kit Ultra-Sensitive Ansh Labs assays.

La limite de détection d'AMH dans un échantillon avec une probabilité de 95 % est 0,023 ng/mL. La limite de quantification (concentration la plus faible d'AMH mesurable avec un coefficient de variation inférieur à 20 %) est de 0,06 ng/mL. Les coefficients de variation intra et intersérie étaient de moins de 4,00 % et 1,98 % respectivement pour une valeur de 1,85 ng/mL.

Type d'échantillon	Nombre d'échantillons	Age médian	Conc. Médiane (ng/ml)	Plage AMH (ng/ml)
Féminin 21-30 ans	33	26 ans	3.78	< 0.02 – 10.39
Féminin 31-40 ans	56	35 ans	2.39	0.14 – 10.40

Tableau 2 : Valeurs d'AMH de référence proposées par le laboratoire Ansh Labs assays.

▪ Paramètres échographiques

Une exploration par échographie endovaginale avec une sonde de 7,5 MHz (Voluson 730, General Electric, Milwaukee, USA) a été réalisée entre le 2^e et le 5^e jour du cycle par des échographistes formés en gynécologie et infertilité. L'aspect des ovaires ainsi que le CFA (2 ovaires), nombre de follicules entre 2 et 9 mm, ont ainsi été documentés. Nous avons ensuite calculé le CFA moyen par ovaire (CFAPO).

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R avec les packages ggplot2 et pROC.

La comparaison des deux groupes a été réalisée à l'aide d'un test de Student après vérification de la normalité des distributions. Un $p < 0,05$ a été choisi comme seuil de significativité.

Une analyse Receiver Operating Characteristic (ROC) a également été réalisée afin de déterminer la valeur optimale d'AMH permettant d'identifier les patientes SOPK. L'aire sous la courbe (AUC) a été déterminée avec un intervalle de confiance (IC) de 95 %.

Des tranches d'âge ont été définies *a priori* afin de comparer les moyennes pour l'AMH dans les deux groupes : [18 - 24,9], [25 - 29,9], [30 - 34,9], [35 - 39,9] ans et plus ou moins de 30 ans.

RÉSULTATS

Au total, 222 patientes ont bénéficié d'une exploration biologique comprenant l'AMH et un dosage des androgènes entre octobre 2014 et juin 2015. 114 patientes ont été exclues selon les modalités rapportées dans le paragraphe matériel et méthode.

38 patientes ont été diagnostiquées SOPK selon les critères de Rotterdam et **70** témoins ont été identifiés (cf. Figure 14).

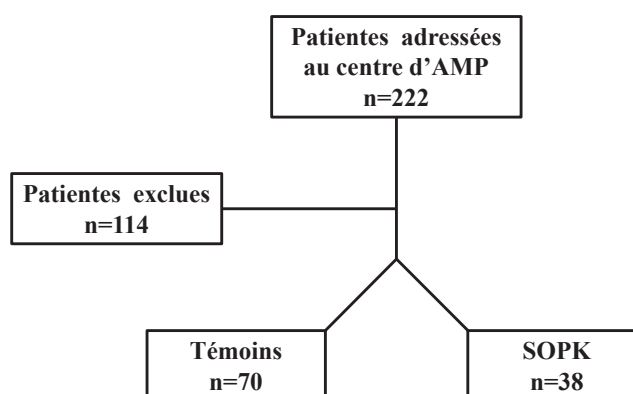


Figure 14 : Organigramme de la méthodologie de l'étude.

Les étiologies d'infertilité dans le groupe témoins et dans le groupe SOPK sont détaillées respectivement dans les **figure 15** et **figure 16**.

Dans le groupe témoins, les causes d'infertilité du couple étaient une cause masculine (azoospermie ou altération des paramètres spermatiques), une obstruction tubaire unilatérale ou bilatérale, la présence d'une endométriose, l'existence d'une malformation utérine ou une cause idiopathique.

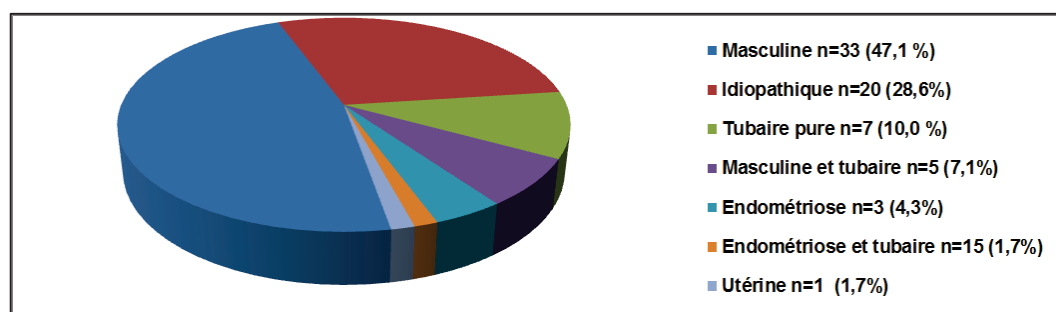


Figure 15 : Étiologies d'infertilité dans le groupe témoins.

Dans le groupe SOPK, certaines patientes présentaient une autre cause d'infertilité notamment une obstruction tubaire ou un conjoint avec les paramètres spermatiques altérés (dites masculine).

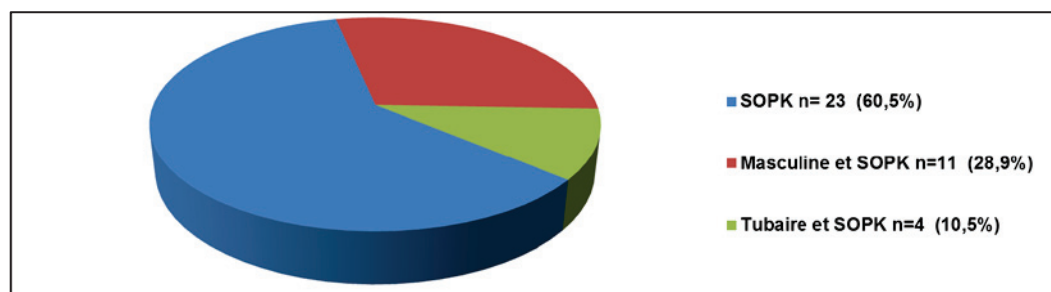


Figure 16 : Étiologies d'infertilité dans le groupe SOPK.

Les caractéristiques cliniques biologiques et échographiques des deux groupes sont résumées dans le **tableau 3**.

Tableau 3

	Groupe témoins (n=70) moyenne (écart-type) nombre de patientes (%)	Groupe SOPK (n=38) moyenne (écart-type) nombre de patientes (%)	p*
<u>Paramètres cliniques</u>			
Âge (années)	31,1 (4,9)	29,0 (4,4)	0,03
IMC (kg/m ²)	24,4 (5,2)	23,8 (5,2)	0,59
Tabac	27 (39%)	16 (42%)	0,88
<u>Paramètres biologiques</u>			
FSH (UI/L)	7,12 (2,12)	6,18 (2,01)	0,03
LH (UI/L)	4,84 (2,14)	6,24 (3,16)	0,02
Œstradiol (pmol/L)	52,97 (67,84)	43,87 (20,22)	0,31
Testostérone totale (ng/mL)	0,39 (0,15)	0,54 (0,20)	< 0,001
AMH (ng/mL)	3,33 (1,85)	7,57 (3,90)	< 0,001
<u>Paramètres échographiques</u>			
CFAPO	9,5 (4,2)	17,1 (0,5)	< 0,001

*Valeurs p obtenues par test de Student après vérification de la normalité des distributions, les résultats en gras sont significatifs pour un risque alpha de 0,05.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques biologiques et échographiques des deux groupes.

Il n'existait pas de différence significative dans les deux groupes concernant l'IMC ou les taux d'œstradiol. Les patientes du groupe SOPK étaient statistiquement plus jeunes que dans le groupe témoins ($29 \pm 4,9$ ans vs $31 \pm 4,4$ ans $p=0,03$). Comme attendu les patientes du groupe SOPK avaient un taux plasmatique de testostérone totale, de LH, d'AMH, et un IMC statistiquement plus élevés que dans le groupe témoins (cf. Tableau 3).

Le rapport LH/FSH était supérieur chez les patientes SOPK (1,01) par rapport aux témoins (0,71) ($p < 0,01$).

La moyenne des taux d'AMH était de $7,57 (\pm 3,90)$ ng/mL chez les patientes SOPK versus $3,33 (\pm 1,85)$ ng/mL chez les patientes témoins ($p < 0,001$).

Le CFAPO était plus bas chez les témoins $9,5 (\pm 4,2)$ que chez les SOPK $17,2 (\pm 0,5)$ ($p < 0,001$).

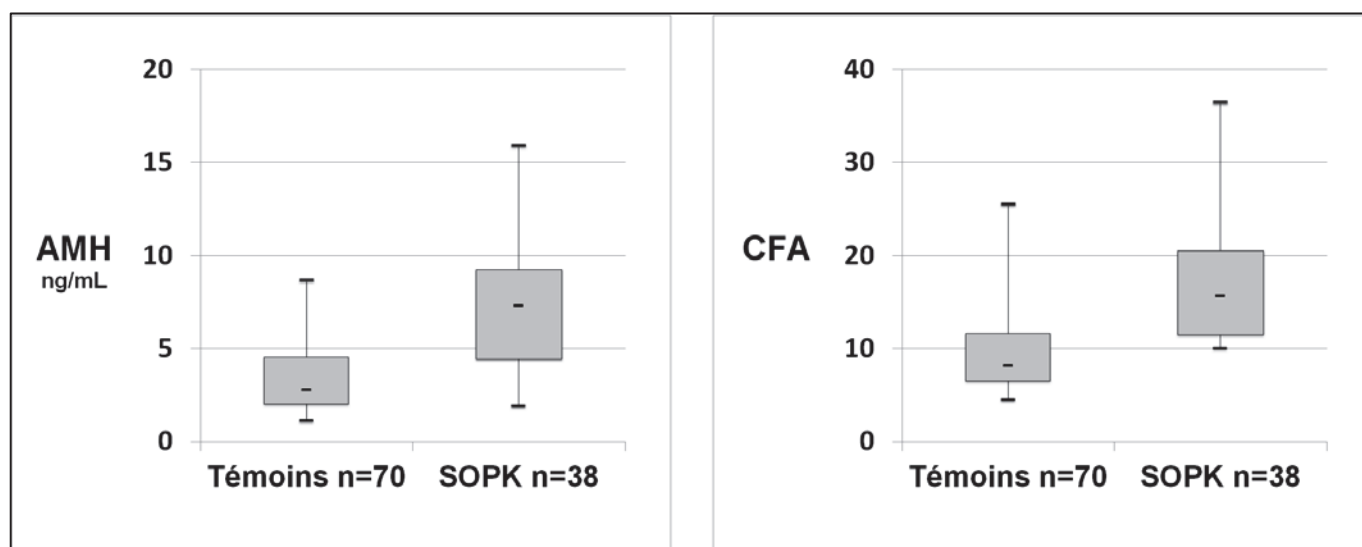


Figure 17: Boîtes à moustache représentant les valeurs de l'AMH (Droite) et du CFA (Gauche) dans le groupe témoins versus groupe SOPK. Les lignes horizontales indiquant le minimum, la médiane et le maximum de la série. Les boîtes limitant le 25^e et le 75^e percentile.

Afin de distinguer les patientes SOPK des patientes indemnes, nous avons établi une courbe ROC. Grâce à cette analyse, nous avons déterminé la valeur d'AMH présentant le meilleur compromis entre spécificité et sensibilité : **4,5 ng/mL** (Spécificité 75,7 % et Sensibilité 73,7 %) (cf. Figure 18 et tableau 4).

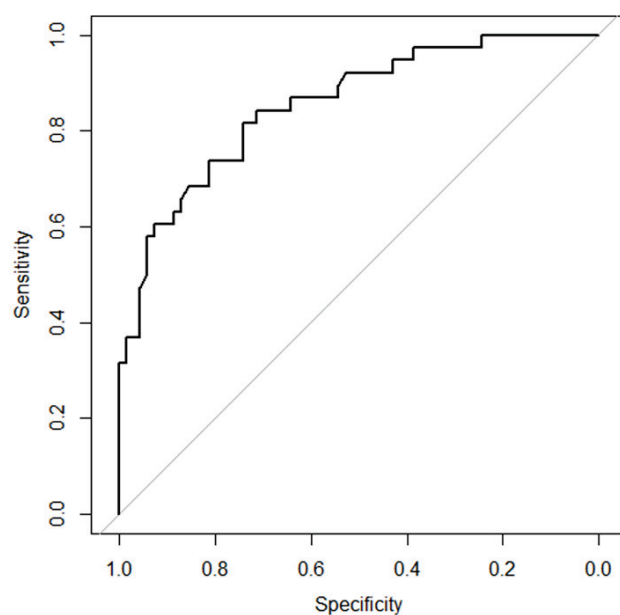


Figure 18 : Courbe ROC de l'AMH pour la détection des patientes SOPK. Aire sous la courbe = 0,85[IC95% : 0,78-0,93]. En bleu : ligne de référence. En noir : courbe ROC.

Tableau 4				
	AUC	Seuil (ng/mL)	Spécificité (%)	Sensibilité (%)
AMH	0,85 [IC 95% : 0,78-0,93]	3,5	61,4	86,8
		4	71,4	81,6
		4,5	75,7	73,7
		5	82,9	68,4
		5,5	87,1	63,2
		6	90	60,1

Tableau 4 : Valeurs seuils potentielles obtenues à partir de la courbe ROC de l'AMH.

La même approche a été réalisée pour le CFAPO. L'analyse ROC suggère que la meilleure valeur seuil pour ce paramètre est de **12** follicules par ovaire (Spécificité 77,1 % et Sensibilité 71,1 %).

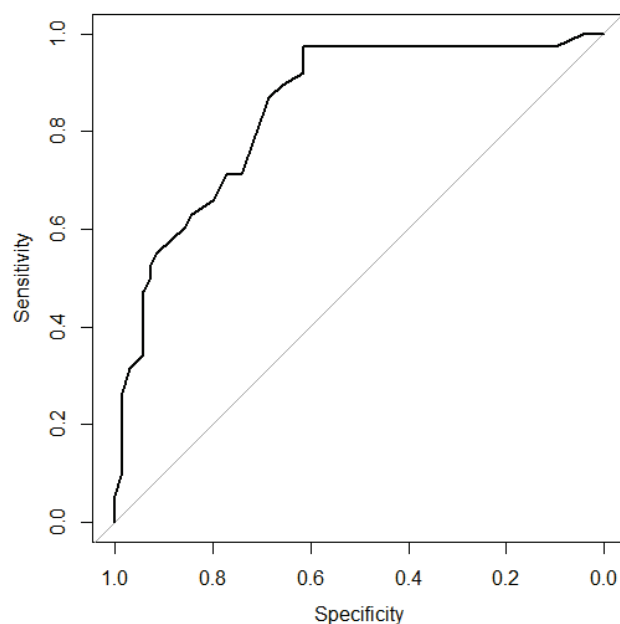


Figure 19 : Courbe ROC du CFAPO pour la détection des patientes SOPK. Aire sous la courbe = 0,85 [IC95% : 0,77-0,92]. En bleu : ligne de référence. En noir : courbe ROC.

Tableau 5				
	AUC	Seuil	Spécificité (%)	Sensibilité (%)
CFAPO	0,85 [IC 95% : 0,77-0,92]	8	38,6	97,4
		10	61,4	92,1
		12	74,3	71,1
		14	84,3	63,1
		16	92,9	50
		18	94,3	42,1
		20	97,1	31,6

Tableau 5 : Valeurs seuils potentielles obtenues à partir de la courbe ROC du CFAPO.

Quelle que soit la tranche d'âge étudiée, la moyenne des valeurs d'AMH est significativement plus élevée chez les SOPK que chez les témoins (cf. tableau 6). On observe de manière attendue une diminution des valeurs d'AMH dans les tranches d'âge de plus de 35 ans dans les deux groupes.

Tableau 6					
Âge (années)	Groupe témoins		Groupe SOPK		p*
	AMH (ng/ml) moyenne (écart-type)	n =	AMH (ng/ml) moyenne (écart-type)	n =	
18-24,9	4,3 (1,7)	8	8,1 (5)	8	0,03
25-29,9	3,66 (1,9)	15	7,8 (4,2)	14	0,002
30-34,9	3,63 (2,1)	30	8,60 (2,8)	10	< 0,001
35-39,9	2,39 (0,97)	17	4,7 (2,4)	6	0,03
< 30	3,70 (1,85)	23	6,92 (4,4)	22	< 0,001
≥ 30	2,50 (1,81)	47	7,67 (4,19)	16	< 0,001

**Valeurs P obtenues par test de Student pour les variables continues après vérification de la normalité des distributions. Les résultats en gras sont significatifs pour un risque alpha de 0,05.*

Tableau 6 : Valeurs de l'AMH présentées par groupe d'âge chez les patientes témoins et SOPK. Nombre de sujets (n=).

DISCUSSION

Comme rapporté dans la littérature^{12,13,58–62,65–69}, notre étude a permis de mettre en évidence une augmentation des taux d'AMH chez les patientes SOPK par rapport à une population témoins $7,57 \pm 3,90$ ng/L vs $3,33 \pm 1,85$ ng/L ($p < 0,001$).

De nombreux travaux ont ainsi étudié la corrélation entre l'AMH et la réserve ovarienne (CFA)^{12,70} chez les patientes SOPK en proposant d'utiliser ce dosage comme nouveau critère diagnostique. Cependant, aucun seuil n'a pu être clairement établi du fait de l'hétérogénéité des critères diagnostiques du SOPK et des différents kits de dosage utilisés comme rapporté dans une méta-analyse récente⁶⁹ (cf. Figure 20).

Table 1. Characteristics of the 10 Included Studies

Author	Year	Study	Diagnosis of PCOS	N (PCOS) per Rotterdam	Age, y	Cutoff, ng/mL	Sensitivity	Specificity	AUC, 95% CI	Selection Bias	Verification Bias	Assay
Homburg et al (47)	2013	Prospective case-control	Rotterdam	90	32.1 ± 3.3	6.72	60.0	98.2	0.81	Yes	No	DSL
Woo et al (42)	2012	Prospective cross-sectional	Rotterdam	87	22.0–38.0	7.82	75.9	86.8	0.868 0.801–0.919	No	No	IBC
Chao et al (45)	2012	Case-control	Rotterdam	45	29.0–38.0	3.50	74.0	79.0	NA	No	No	DSL
Eilertsen et al (25)	2012	Case-control	Rotterdam AES	56	33.3 ± 5.5	2.80	94.6	97.1	0.992 0.986–0.999	Yes	No	DSL
Lin et al (29)	2011	Prospective case-control	Rotterdam	126	27.7 ± 5.8	7.30	76.0	70.0	0.774 0.720–0.829	Yes	No	DSL
Dewailly et al (24)	2011	Prospective	Rotterdam	62	20.1–34.0	4.90	92.0	97.0	0.973 0.947–0.998	Yes	No	IBC
Li HWR et al (46)	2011	Retrospective	Rotterdam	33	25.0–31.0	5.88	79.0	96.0	0.913 0.843–0.982	Yes	No	IBC
Li L et al (22)	2010	Cohort	Rotterdam	47	17.0–25.0	8.00	61.7	70.0	0.664 0.551–0.778	Yes	No	DSL
Hart et al (43)	2010	Prospective cohort	Rotterdam NIH	64	14.5–17.6	4.20	53.1	69.8	0.64 0.55–0.72	No	No	IBC
Pigny et al (23)	2006	Prospective cohort	Rotterdam	73	22.0–36.4	8.40	67.0	92.0	0.851 0.796–0.905	Yes	No	IBC

Abbreviations: IBC, assay from Immunotech-Beckman Coulter; DSL, assay from Diagnostic Systems Laboratories Inc. Diagnosis of PCOS was determined by the Rotterdam criteria. Age values are reported as range or mean \pm SD.

Figure 20 : Reproduction du tableau présentant les 10 études de la méta-analyse d'Iliodromiti et al⁶⁹

Cette étude de 2013 montre que dans les études la moitié des dosages ont été réalisés avec le kit Diagnostic Systems Labs (DSL) et l'autre avec le kit Immunotech-Beckman-Coulter (IOT). Ces deux techniques de dosage utilisent des anticorps primaires différents et une différence entre les valeurs retrouvées par les deux kits a clairement été rapportée⁷¹ : les valeurs obtenues avec le kit IOT étant plus élevées que celle du kit DSL. Certaines équipes

ont proposé un facteur de conversion pour pouvoir comparer les valeurs issues de ces deux dosages, mais sans que celui-ci puisse être validé. L'apparition de nouveaux kit de dosage AMH GEN II, Ansh Labs et trousses automatisées est venu compliquer l'équation. Dans ce contexte, il est actuellement impossible pour les experts de définir une valeur seuil internationale qui puisse tenir lieu de nouveau critère diagnostique et permettre la révision des critères de Rotterdam.

Malgré un nombre limité de patientes, notre étude a retrouvé une valeur seuil de 4,5 ng/mL similaire à la méta-analyse réalisée en 2013. En regroupant une dizaine d'études réalisées sur 10 ans, Iliodromiti et al. ont tenté de déterminer un seuil d'AMH suffisamment sensible et spécifique pour le diagnostic de SOPK : la valeur de 4,7 ng/mL présentait, selon cette méta-analyse, le meilleur compromis entre spécificité (79,4 %) et sensibilité (82,9 %). En dehors de l'hétérogénéité des méthodes de dosages utilisées dans les études sélectionnées il existe également d'autres limites à cette méta-analyse : échantillons de taille variables, critères différents de définition du SOPK (Rotterdam, NIH...), populations témoins incluant ou non les patientes présentant un aspect échographique de SOPK (PCOM). Néanmoins, elle a l'intérêt de montrer que certaines études ont sous- ou sur-estimé la performance diagnostique de l'AMH dans le SOPK et donc la possibilité qu'elle puisse remplacer l'aspect échographique PCOM comme critère diagnostique.

En 2003 ^{16,72}, les études ont permis de déterminer que la valeur du CFAPO (2-9 mm) à 12 avait une sensibilité (Se) de 75 % et une spécificité (Sp) de 100 % pour le diagnostic de SOPK ce qui a conduit à intégrer ce paramètre dans les critères de Rotterdam. Depuis 12 ans maintenant, les études ont largement remis en question ce seuil. Notamment dans les populations d'adolescentes ou chez les patientes de 20-35 ans sans hyperandrogénie et avec des cycles réguliers, chez lesquelles l'application de ce seuil conduit au diagnostic de PCOM dans 50 % des cas ⁷³.

De plus, le continuel perfectionnement des appareils d'échographie permet actuellement de mettre en évidence un plus grand nombre de follicules de 2-9 mm comme l'ont rapporté Dewailly et al.⁵⁹ (cf. Figure 21).

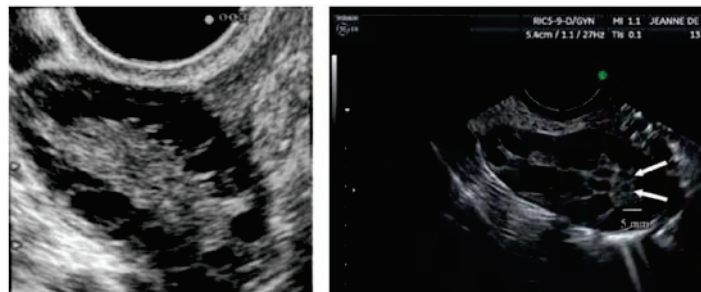


Figure 21 : Images de PCOM obtenues à partir d'échographe ancien (2001, gauche) et récent (2009, droite).

En 2014, une revue de la littérature⁷³ par « The Androgen excess and Polycystic ovary syndrome Society » a permis d'apprécier cette amélioration dans la détection des follicules en échographie en rapportant chronologiquement les différentes études réalisées chez des femmes saines normo-ovulantes (cf. Figure 22).

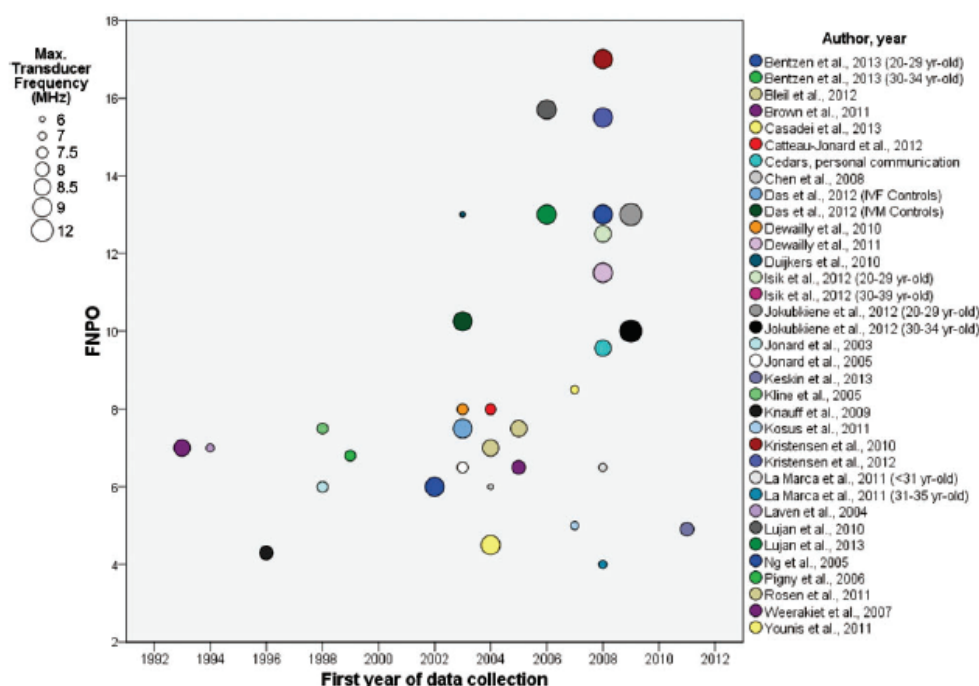


Figure 22 : Schématisation de la modification du CFAPO chez les femmes normo-ovulantes à travers le temps⁷³.

Devant l'ensemble de ces données, Dewailly et al.⁵⁹ en 2011 et Lujan et al.⁷⁴ en 2013 ont suggéré la modification du seuil de CFAPO pour le diagnostic de SOPK respectivement à ≥ 19 (Se 81 % et Sp 92 %) et ≥ 26 (Se 85 % et Sp 94 %). Une différence dans la définition du groupe témoins existe entre ces deux études : l'équipe de Dewailly ayant exclu de la population contrôle un groupe de patientes indemnes de SOPK, mais présentant un PCOM, sans cette distinction le seuil dans cette étude serait également de 25 follicules comme suggéré par Lujan et al.⁷³.

Ces deux équipes ont déterminé le seuil de CFA par la réalisation d'une courbe ROC et en choisissant une valeur présentant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité.

Une autre approche consiste à choisir le 95^e percentile de la valeur normale dans une population contrôle. De manière intéressante la revue de la littérature publiée en 2014 par « The Androgen excess and Polycystic ovary syndrome Society »⁷³ a montré que dans la plupart des études le 95^e percentile du CFAPO était proche des valeurs proposées dans les études de Dewailly et al.⁵⁹ et Lujan et al.⁷⁴, indiquant qu'un seuil autour de 25 follicules devrait être utilisé afin de diagnostiquer les patientes SOPK.

L'ensemble de ces données montre qu'une révision des critères de Rotterdam paraît indispensable que ce soit pour la réévaluation du seuil du CFAPO discriminant ou pour intégrer l'AMH comme critère diagnostique. Concernant l'AMH, des méthodes de dosages et l'apparition de nouveaux kits automatisés semblent néanmoins rendre impossible la définition d'un seuil standardisé international.

Étonnamment, notre étude a déterminé un seuil de 12 follicules avec une sensibilité de 71,1 % et une spécificité de 77,1 % comme étant le meilleur pour distinguer dans notre centre d'AMP les patientes SOPK des autres patientes consultant pour une infertilité. L'appareil d'échographie utilisé dans notre centre possède une sonde 7,5 MHz or il a été rapporté dans la revue par « The Androgen excess and Polycystic ovary syndrome Society » que les

sondes > 8 MHz utilisées dans les études augmentent de manière significative ($p < 0,001$) le CFAPO mis en évidence. La différence que nous observons par rapport à la littérature récente pourrait en partie être expliquée par une moins bonne performance diagnostique de notre équipement d'échographie. Il est également possible que ces études pour la plupart prospectives aient été soumises à des biais de mesure, l'échographiste réalisant le CFA étant plus « vigilant » dans la détection des follicules que lors d'un examen réalisé en routine.

Autres données pertinentes

Contrairement aux recommandations publiées par the European Society of Endocrinology⁸ et la Société Française d'Endocrinologie¹¹ qui rapportent que le rapport LH/FSH ne doit pas être utilisé pour le diagnostic de SOPK devant la variabilité de mesure de la LH, notre étude a mis en évidence une différence significative de ce rapport entre les deux groupes. Ainsi dans notre centre il semblerait que ce rapport puisse être une valeur discriminante.

Les valeurs de référence par le fournisseur Ansh Labs assays ont été établies à partir de patientes de la population générale et sur de faibles échantillons. Ce laboratoire a proposé la valeur d'AMH de 3,78 ng/mL pour les femmes de 21 à 30 ans ($n=33$) et la valeur de 2,39 ng/mL pour les femmes de 31 à 40 ans ($n=56$) (cf. [tableau 2](#)). En nous intéressant aux mêmes tranches d'âge, nous avons obtenu des résultats semblables pour notre groupe témoins avec les valeurs de 3,7 ng/mL chez les moins de 30 ans ($n=23$) et 2,50 ng/mL chez les plus de 30 ans ($n=47$). Les moyennes des patientes SOPK dans ces deux tranches d'âge sont, comme attendu, 2 à 3 fois plus élevées ($p < 0,001$) (cf. [tableau 6](#)) que celle de notre population témoins ou que les valeurs de référence avancées par le fournisseur. Les caractéristiques de la population utilisée par le laboratoire Ansh Labs assays ne sont pas détaillées, mais il est probable que cette population contienne des patientes SOPK ou ayant une baisse de la réserve ovarienne. Il est néanmoins informatif de savoir que notre population témoins présente des

moyennes d'AMH similaire aux valeurs « standard » proposées par le fournisseur. Ainsi l'utilisation du seuil de 4,5 ng/mL est pertinente dans notre centre d'AMP, cette valeur étant suffisamment discriminante pour le diagnostic de SOPK et les moyennes d'AMH significativement différentes dans les deux groupes pour toutes les tranches d'âge.

L'autre aspect de cette analyse par tranche d'âge est la mise en évidence pour les témoins et les SOPK d'une diminution des valeurs d'AMH avec l'âge en accord avec la littérature⁵⁴, notamment après 35 ans. Même si, on constate une différence significative entre les moyennes d'AMH chez les témoins ou chez les SOPK quel que soit la tranche d'âge, le seuil de 4,5 ng/mL paraît moins pertinent chez les patientes de plus de 35 ans. (Moyenne d'AMH : $2,39 \pm 0,97$ ng/mL chez les témoins vs $4,7 \pm 2,4$ ng/mL chez les SOPK $p = 0,03$).

Biais et Limites

Notre échantillon de patientes correspond à une faible cohorte (SOPK $n = 38$ et témoins $n = 70$), néanmoins nos résultats concernant l'AMH sont cohérents avec ceux publiés dans la littérature et certaines publications récentes présentaient elles aussi un faible nombre de cas.

Le recrutement de nos patientes s'est uniquement effectué au sein du centre d'AMP du CHU de Nice, dans une population venue consulter pour infertilité. Les résultats peuvent donc différer de ceux de la population générale (patientes fertiles ou potentiellement fertiles).

Le groupe SOPK utilisé pour l'analyse ROC était statistiquement plus jeune que dans le groupe témoins ($29 \pm 4,9$ ans vs $31 \pm 4,4$ ans $p = 0,03$), ce qui a pu induire un biais positif significatif, l'AMH étant elle-même négativement corrélée à l'âge.

Dans notre étude, nous avons choisi de ne pas exclure les patientes présentant un PCOM isolé du groupe témoins. Or, il a été rapporté que 16 à 25 % des femmes dans la population générale présentent en échographie un aspect de PCOM sans prédisposition à développer un SOPK⁷⁵, ce sous-groupe de patientes « indemnes » présente cependant une augmentation de

l'AMH comme décrit par Johnstone et al.⁷⁶. Les données que nous avons collectées montrent un chevauchement pour certaines valeurs d'AMH (cf. Figure 23) expliquant une moins bonne sensibilité ou spécificité de notre analyse ROC par rapport aux études où les patientes PCOM sont exclues de la population témoins comme suggérée dans la méta-analyse d'Iliodromiti et al.⁶⁹.

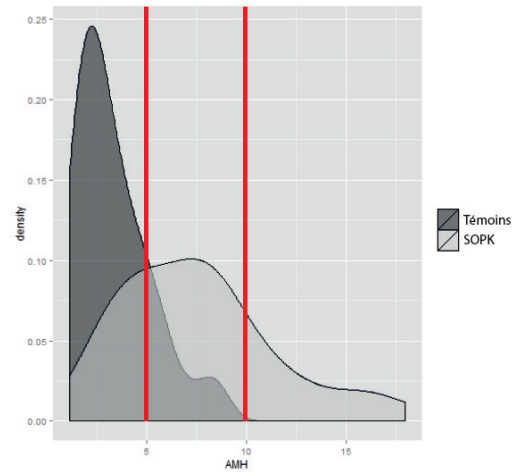


Figure 23 : Courbe de densité représentant la distribution des valeurs d'AMH dans le groupe SOPK versus groupe témoins.

CONCLUSION

Dans notre centre d'AMP du CHU de Nice, il semble donc que l'utilisation des critères de Rotterdam avec un seuil de CFAPO à 12 est toujours valable pour le diagnostic des patientes SOPK. Ce travail permet également de valider l'utilisation de l'AMH dosée par la trousse Ultra-Sensitive Ansh Labs assays en pratique clinique en utilisant le seuil de 4,5 ng/mL, une valeur d'AMH supérieure à cette valeur apportant un argument supplémentaire pour poser un diagnostic de SOPK et ainsi adapter la prise en charge de l'infertilité de nos patientes.

RÉSUMÉ

Introduction :

La prévalence des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est d'environ 10 % parmi les femmes en période d'activité génitale. En 2003, le consensus de Rotterdam a permis de définir les critères diagnostiques du SOPK. Plus de 10 ans après, ils sont encore fortement débattus. Récemment, certains travaux ont suggéré l'utilisation de l'hormone anti-müllérienne (AMH) comme alternative au compte des follicules antraux par ovaire (CFAPO) dans le diagnostic de SOPK. Le but de notre travail était d'évaluer la valeur diagnostique de l'AMH dans le SOPK en utilisant la trousse de dosage Ultra-Sensitive Ansh Labs assays. L'objectif secondaire était de comparer la valeur diagnostique de l'AMH à celle du CFAPO.

Méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée entre octobre 2014 et juin 2015 dans le centre d'aide médicale à la procréation (AMP) du CHU de Nice. 222 patientes ont bénéficié d'un dosage de l'AMH par Ultra-Sensitive Ansh Labs assays, d'un bilan hormonal et d'une échographie pelvienne en phase folliculaire précoce.

Résultats : 38 patientes dans le groupe SOPK et 70 patientes dans le groupe témoins ont été incluses. L'AMH était significativement plus élevée chez les patientes SOPK vs témoins ($7,57 \pm 3,90$ ng/mL vs $3,33 \pm 1,85$ ng/mL [$p < 0,001$]). L'analyse ROC suggère que le seuil de 4,5 ng/mL est la meilleure valeur pour distinguer les patientes SOPK (spécificité 75,7 % et sensibilité 73,7 %, Aire sous la courbe AUC : 0,85). Le CFAPO était plus bas chez les témoins ($9,5 \pm 4,2$) que chez les SOPK ($17,2 \pm 0,5$) ($p < 0,001$). Le seuil de 12 CFAPO était le meilleur compromis entre sensibilité (74,3 %) et spécificité (71,1 %) [AUC 0,85].

Conclusion : En utilisant la trousse Ultra-Sensitive Ansh Labs assays, une valeur d'AMH supérieure à 4,5 ng/mL est hautement suggestive d'un SOPK et permet d'apporter un argument supplémentaire aux critères de Rotterdam pour le diagnostic de cette pathologie pour les patientes consultant dans le centre d'AMP du CHU de Nice.

Mots clés : Hormone anti-müllérienne - Compte des follicules antraux - Syndrome des ovaires polykystiques - Critères de Rotterdam.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Azziz, R., Marin, C., Hoq, L., Badamgarav, E. & Song, P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 4650–4658 (2005).
2. Stein and Leventhal. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* (1935).
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* **19**, 41–47 (2004).
4. Ferriman, D. & Gallwey, J. D. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **21**, 1440–1447 (1961).
5. DeUgarte, C. M., Woods, K. S., Bartolucci, A. A. & Azziz, R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 1345–1350 (2006).
6. Azziz, R. *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* **91**, 456–488 (2009).
7. Cussons, A. J., Stuckey, B. G. A., Walsh, J. P., Burke, V. & Norman, R. J. Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **62**, 289–295 (2005).
8. Conway, G. *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* **171**, P1–P29 (2014).
9. Waldstreicher, J., Santoro, N. F., Hall, J. E., Filicori, M. & Crowley, W. F. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **66**, 165–172 (1988).
10. Taylor, A. E. *et al.* Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 2248–2256 (1997).
11. Dewailly, D., Hieronimus, S., Mirakian, P. & Hugues, J.-N. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann. Endocrinol.* **71**, 8–13 (2010).
12. Pigny, P. *et al.* Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 5957–5962 (2003).
13. Laven, J. S. E. *et al.* Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 318–323 (2004).
14. Park, A. S. *et al.* Serum anti-müllerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 1786–1792 (2010).
15. Lie Fong, S. *et al.* Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B concentrations are not useful predictors of ovarian response during ovulation induction treatment with

- recombinant follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* **96**, 459–463 (2011).
16. Balen, A. H., Laven, J. S. E., Tan, S.-L. & Dewailly, D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum. Reprod. Update* **9**, 505–514 (2003).
 17. Wickenheisser, J. K., Nelson-Degrave, V. L. & McAllister, J. M. Dysregulation of cytochrome P450 17 α -hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 1720–1727 (2005).
 18. Ehrmann, D. A. Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* **352**, 1223–1236 (2005).
 19. Nelson-Degrave, V. L. *et al.* Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* **19**, 379–390 (2005).
 20. Poretsky, L., Cataldo, N. A., Rosenwaks, Z. & Giudice, L. C. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.* **20**, 535–582 (1999).
 21. Anttila *et al.* Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.* (1991).
 22. Norman, R. J. *et al.* Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum. Reprod. Update* **10**, 267–280 (2004).
 23. Maciel, G. A. R. *et al.* Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 5321–5327 (2004).
 24. Webber, L. J. *et al.* Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 1975–1978 (2007).
 25. Jakimiuk, A. J., Weitsman, S. R., Navab, A. & Magoffin, D. A. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 1318–1323 (2001).
 26. Hillier, S. G. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **9**, 188–191 (1994).
 27. Coffler, M. S. *et al.* Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 1742–1747 (2003).
 28. Balen, A. H. *et al.* Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **10**, 2107–2111 (1995).
 29. Dumesic, D. A. & Abbott, D. H. Implications of polycystic ovary syndrome on oocyte development. *Semin. Reprod. Med.* **26**, 53–61 (2008).
 30. Qin, J. Z. *et al.* Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* **11**, 56 (2013).
 31. Palomba, S., Santagni, S., Falbo, A. & La Sala, G. B. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int. J. Womens Health* **745** (2015).

32. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **106**, 3143–3421 (2002).
33. Corbould, A. *et al.* Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **288**, E1047–1054 (2005).
34. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. & Shaw, J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **24**, 451–463 (2007).
35. Dunaif, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* **18**, 774–800 (1997).
36. Bajuk Studen, K., Jensterle Sever, M. & Pfeifer, M. Cardiovascular risk and subclinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Front. Horm. Res.* **40**, 64–82 (2013).
37. Kravariti, M. *et al.* Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 5088–5095 (2005).
38. Valkenburg, O. *et al.* A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 470–476 (2008).
39. Fauser, B. C. J. M. *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* **97**, 28–38 (2012).
40. Barry, J. A., Azizia, M. M. & Hardiman, P. J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **20**, 748–758 (2014).
41. The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* **27**, 14–24 (2012).
42. Cate, R. L. *et al.* Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* **45**, 685–698 (1986).
43. Jost, A. Sur les dérivés müllériens d'embryons de lapin des deux sexes castrés a 21 jours. *Comptes Rendus Séances Société Biol. Ses Fil.* **141**, 135 (1947).
44. Josso, N. *et al.* Anti-müllerian hormone: the Jost factor. *Recent Prog. Horm. Res.* **48**, 1–59 (1993).
45. Andersen, C. Y. *et al.* Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **25**, 1282–1287 (2010).
46. Dewailly, D. *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum. Reprod. Update* **20**, 370–385 (2014).
47. La Marca, A., Stabile, G., Ardenisio, A. C. & Volpe, A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **21**, 3103–3107 (2006).

48. Iliodromiti, S., Anderson, R. A. & Nelson, S. M. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum. Reprod. Update* **21**, 698–710 (2015).
49. van Rooij, I. a. J. *et al.* Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **17**, 3065–3071 (2002).
50. Hansen, K. R., Hodnett, G. M., Knowlton, N. & Craig, L. B. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil. Steril.* **95**, 170–175 (2011).
51. Carlsson, I. B. *et al.* Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **21**, 2223–2227 (2006).
52. Visser, J. A. & Themmen, A. P. N. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* **234**, 81–86 (2005).
53. Kelsey, T. W., Wright, P., Nelson, S. M., Anderson, R. A. & Wallace, W. H. B. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. *PLoS ONE* **6**, (2011).
54. Anderson, R. A., Nelson, S. M. & Wallace, W. H. B. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? *Maturitas* **71**, 28–33 (2012).
55. Dechanet, C. *et al.* Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum. Reprod. Update* **17**, 76–95 (2011).
56. La Marca, A. *et al.* Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **163**, 180–184 (2012).
57. Moy, V., Jindal, S., Lieman, H. & Buyuk, E. Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J. Assist. Reprod. Genet.* (2015).
58. Pigny, P., Jonard, S., Robert, Y. & Dewailly, D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 941–945 (2006).
59. Dewailly, D. *et al.* Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **26**, 3123–3129 (2011).
60. Eilertsen, T. B., Vanky, E. & Carlsen, S. M. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum. Reprod.* **27**, 2494–2502 (2012).
61. Homburg, R. *et al.* The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum. Reprod.* **28**, 1077–1083 (2013).
62. Tremellen, K. & Zander-Fox, D. Serum anti-Mullerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **55**, 384–389 (2015).
63. Pellatt, L. *et al.* Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 240–245 (2007).

64. Catteau-Jonard, S. *et al.* Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **40**, 223–229 (2012).
65. Piltonen, T. *et al.* Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **20**, 1820–1826 (2005).
66. Li, H. W. R., Anderson, R. A., Yeung, W. S. B., Ho, P. C. & Ng, E. H. Y. Evaluation of serum antimüllerian hormone and inhibin B concentrations in the differential diagnosis of secondary oligoamenorrhea. *Fertil. Steril.* **96**, 774–779 (2011).
67. Chao, K.-C. *et al.* Anti-Müllerian hormone serum level as a predictive marker of ovarian function in Taiwanese women. *J. Chin. Med. Assoc.* **75**, 70–74 (2012).
68. Woo, H.-Y., Kim, K.-H., Rhee, E.-J., Park, H. & Lee, M.-K. Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome. *Endocr. J.* **59**, 781–790 (2012).
69. Iliodromiti, S., Kelsey, T. W., Anderson, R. A. & Nelson, S. M. Can Anti-Müllerian Hormone Predict the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome? A Systematic Review and Meta-Analysis of Extracted Data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 3332–3340 (2013).
70. Cook, C. L., Siow, Y., Brenner, A. G. & Fallat, M. E. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil. Steril.* **77**, 141–146 (2002).
71. Fréour, T. *et al.* Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **375**, 162–164 (2007).
72. Jonard, S. *et al.* Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **18**, 598–603 (2003).
73. Dewailly, D. *et al.* Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update* **20**, 334–352 (2014).
74. Lujan, M. E. *et al.* Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **28**, 1361–1368 (2013).
75. Murphy, M. K., Hall, J. E., Adams, J. M., Lee, H. & Welt, C. K. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 3878–3884 (2006).
76. Johnstone, E. B. *et al.* The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 4965–4972 (2010).

ANNEXES

Technique de dosage de l'AMH par la trousse Ultra-Sensitive Ansh Labs assays



Page 1 sur 6

UltraSensitive AMH/MIS ELISA



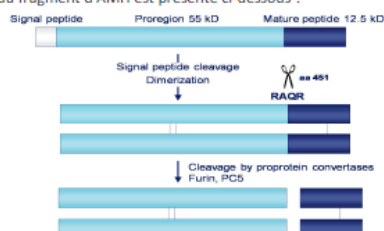
AL-105-i

UTILISATION PREVUE

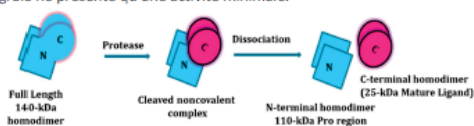
Cette trousse permet un dosage quantitatif de l'hormone anti-müllérienne/substance inhibitrice müllérienne (Anti-Müllerian Hormone/ Mullerian inhibiting substance, AMH/MIS) par la technique ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) dans le sérum, plasma et d'autres liquides biologiques humains. Ce test est prévu exclusivement pour un usage de diagnostic *in vitro*. **Ce dosage n'est pas destiné à prédire la réponse ovarienne dans les protocoles de stimulation folliculaire (Brevet EP 1 1419 239 B1).**

RESUME ET EXPLICATION

L'hormone anti-müllérienne (Anti-Müllerian hormone, AMH), membre de la super-famille des TGF β , est une glycoprotéine homodimère composée de deux homodimères de 55 kDa en N-terminal et deux homodimères de 12,5 kDa en C-terminal, liés de manière non covalente par des ponts disulfures. Le clivage du fragment d'AMH est présenté ci-dessous¹.



Des études récentes montrent que l'homodimère à l'extrémité C-terminale de l'AMH est beaucoup moins actif que le complexe non covalent mais il est possible de rétablir la quasi totalité de l'activité par association avec la pro-région située à l'extrémité N-terminale qui reforme un complexe avec l'homodimère de l'extrémité C-terminale mature. Cette observation laisse penser que le complexe non covalent d'AMH serait la forme active de la protéine. Il a été rapporté que le complexe non covalent d'AMH clivé se lie à l'AMHRII et stimule la réponse intracellulaire, alors que l'AMH de longueur intégrale ne présente qu'une activité minimale.²



L'AMH est sécrétée par les cellules de Sertoli chez l'homme. Au cours du développement embryonnaire, l'AMH est responsable de la régression des canaux de Müller. L'AMH continue à être produite par les testicules jusqu'à la puberté puis diminue lentement pour atteindre des valeurs résiduelles post-puberté. Chez la femme, l'AMH est produite par les cellules de la granulosa des petits follicules en développement, à partir de la 36ème semaine de grossesse et jusqu'à la ménopause, où les concentrations deviennent alors indétectables. L'AMH a des applications cliniques potentielles dans l'insuffisance ovarienne prématuration, les tumeurs ovariennes, la ménopause et de nombreuses autres situations.

PRINCIPE DU TEST

La trousse US AMH/MIS ELISA est un test d'immuno-essai quantitatif de type sandwich en trois étapes. Dans la première étape, les calibrateurs, les contrôles et les échantillons inconnus sont ajoutés aux puits de microtitration enduits d'anticorps AMH et sont mis à incuber. Après la première incubation et le premier lavage, les puits sont incubés avec une solution d'anticorps anti-AMH biotinylés. Après la deuxième incubation et le deuxième lavage, les puits sont incubés avec une solution de conjugué de peroxydase de raifort / streptavidine (streptavidin horseradish peroxidase conjugate, SHRP). Après la troisième étape d'incubation et de lavage, les puits sont incubés avec une solution de substrat (TMB) suivie d'une solution d'arrêt acide. En principe, le conjugué anticorps-biotinylé se lie au complexe anticorps-antigène en phase solide qui se lie à son tour au conjugué streptavidine-enzyme. Le complexe conjugué anticorps-antigène-biotine-SHRP lié au puits est détecté par la réaction enzyme-substrat. Le degré de renouvellement enzymatique du substrat est déterminé par la mesure de l'absorbance à double longueur d'onde à 450 nm pour le filtre de test primaire et 630 nm pour le filtre de référence. L'absorbance mesurée est directement proportionnelle à la concentration d'AMH/MIS dans les échantillons et les calibrateurs.

PRODUITS FOURNIS

CAL-105A Calibrateur A / diluant d'échantillon

Un flacon, 11 ml, étiqueté AMH/MIS CAL A/SAMPLE DIL, contenant 0 ng/ml d'AMH dans un tampon à base de protéines et Pro-Clean 400. Stocker non ouvert à 2-8°C jusqu'à la date de péremption.

CAL-105B - CAL-105F Calibrateurs B à F (lyophilisés)

Cinq tubes, étiquetés CAL B-F, contenant des concentrations d'environ 0,09-15,0 ng/ml d'AMH dans un tampon à base de protéines et Pro-Clean 400. Se reporter à la **carte de calibration** pour les concentrations exactes. Avant ouverture, stocker à 2-8°C jusqu'à la date de péremption. Reconstituer les calibrateurs B-F avec 1 ml d'eau déminéralisée. Solubiliser, bien mélanger et utiliser après reconstitution. Aliquoter et congeler immédiatement en tubes plastique pour une utilisation multiple et jeter après utilisation. Eviter les cycles répétés de congélation-décongélation. La concentration d'AMH/MIS dans les calibrateurs AMH/MIS est établie à partir des étalons de travail du fabricant. Les valeurs établies par d'autres méthodologies peuvent être différentes. Ces différences, si elles existent, peuvent être dues au biais inter-méthodes.

CTR-105-I & CTR-105-II Contrôles I & II (lyophilisés)

Deux tubes, étiquetés CONTROL I et CONTROL II contenant des concentrations faibles et élevées d'AMH dans un tampon à base de protéines et Pro-Clean 400. Se reporter à la **carte de calibration** pour les concentrations exactes. Avant ouverture, stocker à 2-8°C jusqu'à la date de péremption. Reconstituer les contrôles I et II avec 1 ml d'eau déminéralisée. Solubiliser, bien mélanger et utiliser après reconstitution. Aliquoter et congeler immédiatement en tubes plastique pour une utilisation multiple et jeter après utilisation. Eviter les cycles répétés de congélation-décongélation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.